

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SIBELIUM® 5 mg καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο Sibeliium περιέχει υδροχλωρική φλουναριζίνη που αντιστοιχεί σε 5,0 mg βάσης φλουναριζίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη της ημικρανίας σε ασθενείς με συχνά και έντονα επεισόδια που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε άλλη θεραπευτική αγωγή και/ή όταν αυτή η θεραπεία προκάλεσε μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπτωματική θεραπεία του ίλιγγου, ο οποίος οφείλεται σε διαγνωσθείσα δυσλειτουργία του αιθουσαίου συστήματος.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

(Βλέπε και παράγραφο 4.4).

- Πρόληψη της ημικρανίας

- Αρχική δόση:

Η θεραπεία αρχίζει με 10 mg ημερησίως (το βράδυ) σε ασθενείς κάτω των 65 ετών και 5 mg ημερησίως σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Αν κατά την διάρκεια της θεραπείας παρατηρηθεί κατάθλιψη, εξωπυραμιδικά συμπτώματα ή άλλες μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες, η χορήγηση πρέπει να διακοπεί. Αν μετά από 2 μήνες από την αρχική θεραπεία δεν υπάρξει σημαντική βελτίωση, ο ασθενής θα πρέπει να χαρακτηριστεί μη ανταποκρινόμενος στην θεραπεία και η χορήγηση θα πρέπει να διακόπτεται.

- Θεραπεία συντήρησης:

Αν ο ασθενής ανταποκρίνεται ικανοποιητικά και αν χρειάζεται θεραπεία συντήρησης, η ημερήσια δόση πρέπει να ελαττωθεί, χορηγούμενη εναλλακτικά ανά δεύτερη ημέρα για διάστημα 5 ημερών και, με διήμερη ακολούθως διακοπή.

Ακόμη και αν η προφυλακτική θεραπεία συντήρησης είναι ικανοποιητική και καλά ανεκτή, πρέπει να διακόπτεται μετά από 6 μήνες και το φάρμακο να επαναχορηγείται μόνο αν ο ασθενής παρουσιάσει υποτροπή.

- Ίλιγγος

Η ίδια ημερήσια δόση θα πρέπει να χορηγείται όπως και στην περίπτωση της ημικρανίας, αλλά η αρχική θεραπεία δεν πρέπει να δίνεται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από το αναγκαίο για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων το οποίο συνήθως είναι λιγότερο από 2 μήνες.

Αν μετά από 1 μήνα χορήγησης για χρόνιο ίλιγγο ή μετά από 2 μήνες χορήγησης για ποραξυσμικό ίλιγγο δεν έχει παρατηρηθεί καμία σημαντική βελτίωση, πρέπει να θεωρηθεί ότι ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στην θεραπεία και η χορήγηση πρέπει να διακόπτεται.

4.3 Αντενδείξεις

Η φλουναριζίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης ή με προϋπάρχοντα συμπτώματα της νόσου Parkinson ή άλλες εξωπυραμιδικές διαταραχές (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η θεραπεία με φλουναριζίνη μπορεί να προκαλέσει εξωπυραμιδικά συμπτώματα και κατάθλιψη και ν' αποκαλύψει λανθάνοντα παρκινσονισμό, ιδιαίτερα σε προδιατεθειμένους ασθενείς, όπως οι ηλικιωμένοι. Συνεπώς, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτή την κατηγορία των ασθενών.

Σε σπάνιες περιπτώσεις το αίσθημα της κόπωσης μπορεί να αυξάνεται σταδιακά κατά την διάρκεια της θεραπείας με φλουναριζίνη. Σε αυτή την περίπτωση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ανά τακτά διαστήματα, ιδιαίτερα κατά τη θεραπεία συντήρησης, έτσι ώστε εξωπυραμιδικά ή καταθλιπτικά συμπτώματα να μπορούν να ανιχνευθούν νωρίς και στην περίπτωση αυτή να διακόπτεται η θεραπεία. Αν κατά την διάρκεια της θεραπείας συντήρησης τα θεραπευτικά αποτελέσματα μειωθούν, η θεραπεία πρέπει και πάλι να διακόπτεται (για τη διάρκεια της θεραπείας δείτε επίσης την παράγραφο Δοσολογία).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Έντονη υπνηλία μπορεί να εμφανισθεί όταν οινόπνευμα, υπνωτικά ή ηρεμιστικά λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Sibelium.

Το Sibelium δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς που χρησιμοποιούν β-αναστολείς.

Η φαρμακοκινητική της φλουναριζίνης δεν επηρεάστηκε από την τοπιραμάτη. Κατά τη συγχορήγηση του Sibelium με τοπιραμάτη 50 mg κάθε 12 ώρες, παρατηρήθηκε αύξηση στη συστηματική έκθεση στη φλουναριζίνη κατά 16 % στους ασθενείς με ημικρανία, συγκρίσιμη με την αύξηση κατά 14 % στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία μόνο με φλουναριζίνη. Η φαρμακοκινητική της τοπιραμάτης σε σταθεροποιημένη κατάσταση παρέμεινε ανεπηρέαστη από τη φλουναριζίνη.

Η χρόνια χορήγηση φλουναριζίνης δεν επηρέασε την κατανομή της φαινοτοΐνης, της καρβαμαζεπίνης, του βαλπροϊκού οξέος ή της φαινοβαρβιτάλης. Οι συγκεντρώσεις της φλουναριζίνης στο πλάσμα ήταν γενικά πιο χαμηλές στους ασθενείς με επιληψία, οι οποίοι λάμβαναν τα αντιεπιληπτικά αυτά φάρμακα, σε σύγκριση με υγιή άτομα που έλαβαν παρόμοιες δόσεις. Η δέσμευση της καρβαμαζεπίνης, του βαλπροϊκού οξέος και της φαινοτοΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν επηρεάζεται από τη συγχορήγηση φλουναριζίνης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

4.6.1 Χρήση κατά την κύηση

Η ασφάλεια του φαρμάκου για την χορήγηση σε εγκύους γυναίκες δεν έχει εξακριβωθεί.

Αξιολόγηση μελετών σε ζώα δεν υποδεικνύει άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά στην αναπαραγωγή, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στην πορεία της κύησης και στην περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

4.6.2 Χρήση κατά την γαλουχία

Μελέτες σε θηλάζοντες σκύλους έδειξαν ότι το φάρμακο απεκκρίνεται στο γάλα και ότι η συγκέντρωση του στο γάλα είναι μεγαλύτερη από τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την απέκκριση του φαρμάκου στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, ο θηλασμός του βρέφους θα πρέπει να αποφεύγεται στις γυναίκες που λαμβάνουν Sibelium.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Επειδή μπορεί να προκληθεί υπνηλία, ειδικά στην αρχή της θεραπείας, συνιστάται προσοχή σε δραστηριότητες όπως η οδήγηση και ο χειρισμός επικίνδυνων μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένα κλινικών δοκιμών

Δεδομένα από διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες - Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $\geq 1\%$

Η ασφάλεια του Sibelium (5 έως 10 mg/ ημερησίως) αξιολογήθηκε σε 500 άτομα (εκ των οποίων τα 247 έλαβαν Sibelium και τα 253 έλαβαν εικονικό φάρμακο), που πήραν μέρος σε δύο διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, παράλληλες κλινικές δοκιμές, η μία για τη θεραπεία της ημικρανίας και η άλλη για τη θεραπεία του ιλίγγου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ΑΕΦ) που αναφέρθηκαν από $\geq 1\%$ των ατόμων που έλαβαν Sibelium στις δοκιμές αυτές, παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν από $\geq 1\%$ των ατόμων που έλαβαν Sibelium, σε 2 διπλά – τυφλές, παράλληλες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές για το Sibelium

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα Ανεπιθύμητη Ενέργεια	SIBELIUM (5 – 10 mg) (n= 247) %	Εικονικό φάρμακο (n=253) %
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Ρινίτιδα	4,0	1,6
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
Όρεξη αυξημένη	4,0	2,0
Ψυχιατρικές διαταραχές		
Κατάθλιψη	4,5	0,8
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Υπνηλία	9,3	1,2
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		
Δυσκοιλιότητα	2,4	0,4
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Μυαλγία	2,4	0,8
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		
Έμμηνος ρύση ακανόνιστη	2,8	1,2
Μαστοδυνία	1,2	0,4
Έρευνες		

Ελεγχόμενα με δραστικό φάρμακο δεδομένα – Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $\geq 1\%$

Δύο διπλά–τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο δοκιμές επιλέχθηκαν για να προσδιοριστεί η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Στις δύο αυτές μελέτες, 476 άτομα έλαβαν 10 mg Sibelium ημερησίως, στη μία για τη θεραπεία της ημικρανίας και στην άλλη για τη θεραπεία του ιλίγγου ή της ημικρανίας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από $\geq 1\%$ των ατόμων που έλαβαν Sibelium στις ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο κλινικές δοκιμές και που δεν αναφέρονται στον Πίνακα 1, παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν από $\geq 1\%$ των ατόμων που έλαβαν Sibelium σε 2 διπλά – τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο δοκιμές

Κατηγορία /Οργανικό Σύστημα Ανεπιθύμητη Ενέργεια	SIBELIUM (10 mg ημερησίως) (n= 476) %
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Δυσφορία του στομάχου	2,3
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Κόπωση	2,9

Δεδομένα ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο και με δραστικό φάρμακο– Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με συχνότητα εμφάνισης $< 1\%$

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν από $< 1\%$ των ατόμων που έλαβαν Sibelium σε κάθε μία από τις δύο παραπάνω ομάδες κλινικών δεδομένων παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από $< 1\%$ των ατόμων που έλαβαν Sibelium σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο κλινικές δοκιμές

Ψυχιατρικές διαταραχές
Καταθλιπτικό σύμπτωμα
Διαταραχή ύπνου
Απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος
Ραιβόκρανο
Εμβοές
Λήθαργος
Παραισθησία
Νωθρότητα
Ανησυχία
Μη φυσιολογικός συντονισμός
Αποπροσανατολισμός
Καρδιακές διαταραχές
Αίσθημα παλμών
Γαστρεντερικές διαταραχές
Απόφραξη του εντέρου
Διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος
Ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Υπερίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού
Μυϊκοί σπασμοί

Μυϊκές δεσμιδώσεις

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Ολιγομηνόρροια

Μηνορραγία

Υπερτροφία μαστού

Διαταραχές εμμηνου ρύσης

Γενετήσια ορμή μειωμένη

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Γενικευμένο οίδημα

Εξασθένηση

Περιφερικό οίδημα

Δεδομένα μετά την κυκλοφορία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά ως Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Φαρμάκου κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Sibelium, περιλαμβάνονται στον Πίνακα 4. Οι συχνότητες αναφέρονται σύμφωνα με την παρακάτω σύμβαση:

Πολύ συχνές	$\geq 1/10$
Συχνές	$\geq 1/100$ έως $< 1/10$
Όχι συχνές	$\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
Σπάνιες	$\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
Πολύ σπάνιες	$< 1/10.000$, συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών

Στον Πίνακα 4, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία συχνότητας με βάση τα ποσοστά από αυθόρμητες αναφορές.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Sibelium, ανά κατηγορία συχνότητας, με βάση αυθόρμητες αναφορές

Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Πολύ σπάνιες
	Άγχος	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος	Ακαθυσία	Πολύ σπάνιες
	Βραδυκινησία	Πολύ σπάνιες
	Σημείο οδοντωτού τροχού	Πολύ σπάνιες
	Δυσκινησία	Πολύ σπάνιες
	Ιδιοπαθής τρόμος	Πολύ σπάνιες
	Εξωπυραμидική διαταραχή	Πολύ σπάνιες
	Παρкинσονισμός	Πολύ σπάνιες
	Καταστολή	Πολύ σπάνιες
	Τρόμος	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκή ακαμψία	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ερύθημα	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Γαλακτόρροια	Πολύ σπάνιες

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Με βάση τις φαρμακολογικές ιδιότητες του φαρμάκου, υπνηλία και αδυναμία δυνατόν να

εμφανισθούν. Λίγες περιπτώσεις οξείας υπερδοσολογίας (μέχρι 600 mg εφάπαξ) έχουν αναφερθεί και τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν ήταν καταπράυνση, ανησυχία, ταχυκαρδία.

Θεραπεία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Μπορεί να διενεργηθεί γαστρική πλύση μέσα σε μία ώρα μετά την λήψη του φαρμάκου. Αν κριθεί αναγκαίο, μπορεί να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: N07CA03, Προϊόντα κατά του ιλίγγου

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η φλουναριζίνη είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής ασβεστίου. Εμποδίζει την κυτταρική υπερφόρτωση ασβεστίου, αναστέλλοντας την υπερβολική διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου. Η φλουναριζίνη δεν επηρεάζει τη συσταλτικότητα ή την αγωγιμότητα της καρδιάς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το φάρμακο απορροφάται καλώς, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις της φλουναριζίνης στο πλάσμα να επιτυγχάνονται 2-4 ώρες και τη σταθεροποιημένη κατάσταση να επιτυγχάνεται σε 5 – 6 εβδομάδες.

Απορρόφηση

Η φλουναριζίνη απορροφάται καλώς (> 80%) από τη γαστρεντερική οδό, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται εντός 2 – 4 ωρών μετά την από του στόματος δόση. Υπό συνθήκες μειωμένης γαστρικής οξύτητας (υψηλότερο γαστρικό pH), η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να είναι μετρίως χαμηλότερη.

Κατανομή

Η φλουναριζίνη είναι κατά > 99% δεσμευμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Έχει μεγάλο όγκο κατανομής, περίπου 78 L/kg σε υγιή άτομα και περίπου 207 L/kg σε επιληπτικούς ασθενείς, που αποτελεί ένδειξη εκτεταμένης κατανομής εντός του εξωαγγειακού ιστού. Το φάρμακο διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και οι συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο είναι περίπου 10 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Μεταβολισμός

Η φλουναριζίνη μεταβολίζεται ταχέως στο ήπαρ σε τουλάχιστον 15 μεταβολίτες. Η κυρίαρχη μεταβολική οδός είναι μέσω του CYP2D6.

Απομάκρυνση

Η φλουναριζίνη απομακρύνεται κυρίως με τη μορφή αρχικής ουσίας και μεταβολιτών με τα κόπρανα μέσω της χολής. Μέσα σε 24 με 48 ώρες μετά τη χορήγηση, περίπου το 3% με 5% της χορηγούμενης δόσης φλουναριζίνης απομακρύνεται με τα κόπρανα ως αρχική ουσία και μεταβολίτες και λιγότερο από < 1% απεκκρίνεται ως αμετάβλητο φάρμακο με τα ούρα. Ο τελικός χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης είναι ιδιαίτερα μεταβλητός, ποικίλλοντας από 5 έως 15 ώρες στα περισσότερα άτομα έπειτα από εφάπαξ δόση. Κάποια άτομα εμφανίζουν μετρήσιμες συγκεντρώσεις φλουναριζίνης στο πλάσμα (> 0,5 ng/ml) για παρατεταμένες χρονικές περιόδους (έως και 30 ημέρες), πιθανώς λόγω ανακατανομής του φαρμάκου από άλλους ιστούς.

Επαναλαμβανόμενες δόσεις

Οι συγκεντρώσεις της φλουναριζίνης στο πλάσμα φθάνουν τη σταθεροποιημένη κατάσταση έπειτα από περίπου 8 εβδομάδες επαναλαμβανόμενων δόσεων άπαξ ημερησίως και είναι περίπου 3 φορές υψηλότερες από αυτές που παρατηρούνται έπειτα από εφάπαξ δόση. Οι συγκεντρώσεις της φλουναριζίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι συγκρίσιμες εντός ενός εύρους δόσεων από 5 mg έως 30 mg.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Προκλινικές επιδράσεις κεντρικής φύσεως (π.χ. καταστολή, έκκριση σιέλου, αταξία) παρατηρήθηκαν μόνο κατά την έκθεση σε ποσότητες που υπερβαίνουν αρκετά την μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, ενδεικτικό μικρής συσχέτισης με την κλινική χρήση.

1. Οξεία τοξικότητα

Η μέση από του στόματος θανατηφόρος δόση LD₅₀ στα είδη που μελετήθηκαν - ποντίκια, αρουραίοι και χοίροι Γουϊνέας - ήταν περισσότερο από 250mg/kg. Σημεία υπερδοσολογίας αφορούσαν κυρίως στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (π.χ. πτώση, αταξία, καταπράνιση, τρόμος και σπασμοί).

2. Χρόνια/Υποχρόνια τοξικότητα

Μελέτες χρόνιας τοξικότητας έγιναν σε αρουραίους για 3, 6, 12 και 18 μήνες και σε σκύλους για 3 και 12 μήνες. Σε μελέτες με υψηλές δόσεις, παρατηρήθηκαν αλλαγές στα ούλα των σκύλων ενώ στους αρουραίους, διαμαρτίες στην διάπλαση των τομέων και αλλαγές στο ήπαρ και στους πνεύμονες.

3. Μεταλλαξιογένεση/Ογκογένεση

Κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν στοιχεία μεταλλαξιογόνου δράσης της φλουναριζίνης. Χρόνιες μελέτες σε ποντίκια και αρουραίους δεν έδειξαν στοιχεία πρωτογενών ογκογενετικών δράσεων της φλουναριζίνης.

4. Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Στοιχεία επίδρασης στη γονιμότητα βρέθηκαν μόνο σε επίπεδα τοξικών δόσεων για τους γονείς (αρουραίοι). Ειδικές τερατογενετικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν σε αρουραίους ή κουνέλια. Θανατηφόρες επιδράσεις στο έμβryo βρέθηκαν σε μητρικές τοξικές δόσεις σε κουνέλια σε δόση 10mg/kg σωματικού βάρους και σε αρουραίους σε 40mg/kg σωματικού βάρους. Θανατηφόρες επιδράσεις στο έμβryo και μειωμένο ποσοστό επιβίωσης στους απογόνους βρέθηκαν σε αρουραίους μετά από χορήγηση 40mg/kg σωματικού βάρους κατά την διάρκεια προχωρημένης κύησης και γαλουχίας. Η φλουναριζίνη και οι μεταβολίτες της διέρχονται στο έμβryo μέσω του πλακούντα σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Σε σκύλους, υψηλές συγκεντρώσεις ανιχνεύθηκαν στο μητρικό γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο αραβοσίτου, τάλκης, μαγνήσιο στεατικό, πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές, ερυθροσίνη E127 CI 45430, τιτανίου διοξείδιο E171 CI 77891, σιδήρου οξείδιο (κίτρινο) E172 CI 77492, σιδήρου οξείδιο (ερυθρό) E172 CI 77491, γλυκερίνη, ζελατίνη, σιδήρου οξείδιο (μέλαν) E172 CI 77499.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:

Κάθε κουτί περιέχει 20 καψάκια (σε 2 blister των 10).

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:

Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται με λίγο νερό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.,
Λ. Ειρήνης 56,
151 21 Πεύκη, Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

33710/09.11.1999

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

9.11.1979/21.10.2003

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Αύγουστος 2010