

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

NIMONAC-V I.V.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Nimovac-V 10 mg/50 mL διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 φιάλη Nimovac-V διάλυμα για έγχυση 10 mg/50 mL περιέχει 50 mg nimodipine σε 50ml αλκοολικού διαλύματος

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε 1 ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 200 mg αιθανόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη και θεραπεία ισχαιμικών νευρολογικών διαταραχών, που εμφανίζονται ύστερα από εγκεφαλικό αγγειόσπασμο, επακόλουθο μίας υπαραχνοειδούς αιμορραγίας ανευρυσματικής προέλευσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

4.2.1 Δοσολογία

Αν δεν ορίζεται διαφορετικά, συνιστάται η ακόλουθη δοσολογία :

Ενδοφλέβια έγχυση

Στην αρχή της θεραπείας επί 2 ώρες 1mg/h nimodipine (=5ml διαλύματος Nimovac-V την ώρα) (περίπου 15μg/kg βάρους σώματος την ώρα).

Αν αυτό γίνει καλά ανεκτό και ιδιαίτερα, εάν δεν παρατηρηθούν εκσεσημασμένες πτώσεις της αρτηριακής πίεσης, η δόση αυξάνεται μετά τη δεύτερη ώρα σε 2mg=10ml διαλύματος Nimovac-V την ώρα (περίπου 30μg/kg βάρους σώματος την ώρα).

Σε ασθενείς με βάρος σώματος σημαντικά μικρότερο από 70kg ή που παρουσιάζουν ασταθή αρτηριακή πίεση, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει με δόση 0.5mg=2.5ml nimodipine διάλυμα για έγχυση την ώρα. Σε περίπτωση σημείων δυσανεξίας, η δόση πρέπει να ελαττώνεται και άλλο.

Ενστάλλαξη στον υπαραχνοειδή χώρο

Κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης ένα πρόσφατα προετοιμασμένο αραιωμένο διάλυμα για έγχυση Nimovac-V (1ml νιμοδιπίνης διάλυμα για έγχυση και 19ml διαλύματος Ringer) προθερμασμένο στη θερμοκρασία του αίματος μπορεί να ενσταλλαχθεί στον υπαραχνοειδή χώρο.

Αυτό το αραιωμένο διάλυμα νιμοδιπίνης πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες, η δοσολογία πρέπει να μειωθεί όσο χρειάζεται ή η θεραπεία να διακοπεί. Σοβαρού βαθμού ηπατική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα η κίρρωση του ήπατος, μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της νιμοδιπίνης λόγω ελάττωσης της ικανότητας πρώτης διόδου και της μεταβολικής κάθαρσης. Οι επιδράσεις και οι ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. η πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι πιο εκσεσημασμένες. Στις περιπτώσεις αυτές η δόση πρέπει να μειωθεί, όπως ενδείκνυται ανάλογα με την αρτηριακή πίεση. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας.

4.2.2 Τρόπος χορήγησης

Το διάλυμα για έγχυση Nimovac-V, χορηγείται ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση μέσα από κεντρικό καθετήρα χρησιμοποιώντας αντλία έγχυσης. Πρέπει να χορηγείται μέσω μιας τριόδης στρόφιγγας (three-way stopcock) ενός τριών διόδων συστήματος χορήγησης ελέγχου ροής, είτε μαζί με glucose 5% ή, sodium chloride 0.9% ή lactated Ringer's solution ή lactated Ringer's solution με μαγνήσιο, ή διάλυμα dextran 40 ή HAES[®] (poly (O-2-hydroxyethyl) starch 6%, σε αναλογία περίπου 1:4 (Nimovac-V συγχωρηγούμενο). Επίσης, η μανιτόλη, η ανθρωπίνη αλβουμίνη ή αίμα είναι κατάλληλα για ταυτόχρονη έγχυση.

Η τριόδη στρόφιγγα θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη σύνδεση του σωλήνα πολυαιθυλενίου της νιμοδιπίνης με τη γραμμή ταυτόχρονης έγχυσης και τον κεντρικό καθετήρα.

Το διάλυμα για έγχυση Nimovac-V δεν πρέπει να προστίθεται σε σάκο ή φιάλη έγχυσης και δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα.

Η χορήγηση Nimovac-V διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια αναισθησίας, εγχείρησης και αγγειογραφίας.

4.2.3 Διάρκεια χορήγησης

- Προφυλακτική χρήση:

Η ενδοφλέβια θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει όχι αργότερα από 4 ημέρες μετά την αιμορραγία και να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του μέγιστου κινδύνου για αγγειόσπασμο δηλ. έως την 10η –14η ημέρα μετά την αιμορραγία.

Εάν κατά τη διάρκεια της προφυλακτικής χορήγησης του Nimovac-V διάλυμα για έγχυση, η προέλευση της αιμορραγίας αντιμετωπισθεί χειρουργικά, η ενδοφλέβια χορήγηση του Nimovac-V διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την εγχείρηση.

Μετά το τέλος της θεραπείας έγχυσης, συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας με από του στόματος χορήγηση, για άλλες 7 περίπου ημέρες με ημερήσια δόση 6x2 επικαλυμμένα δισκία Nimovac-V 30mg (6x60mg) χορηγούμενα σε 4ωρα διαστήματα.

- Θεραπευτική χρήση:

Όταν υπάρχει αγγειόσπασμος οφειλόμενος σε ισχαιμικές νευρολογικές διαταραχές, που εμφανίζονται ύστερα από υπαραχνοειδή αιμορραγία ανευρυσματικής προέλευσης, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει το ταχύτερο δυνατό και να συνεχίζεται τουλάχιστον για 5 ημέρες και όχι περισσότερο από 14 ημέρες. Μετά, συνιστάται η χορήγηση επικαλυμμένων δισκίων 6x 2 επικαλυμμένα δισκία Nimovac-V 30 mg (6 x 60mg) ημερησίως χορηγούμενα ανά τετράωρο επί επταήμερον.

Εάν κατά τη διάρκεια της προφυλακτικής χορήγησης του Nimovac-V διάλυμα για έγχυση, η προέλευση της αιμορραγίας αντιμετωπισθεί χειρουργικά, η ενδοφλέβια χορήγηση του Nimovac-V διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την εγχείρηση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της Nimodipine σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Το διάλυμα για έγχυση Nimovac-V δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη νιμοδιπίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Η νιμοδιπίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς κατά τη διάρκεια ή εντός μηνός από ένα επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η θεραπεία με nimodipine δεν έχει δείξει ότι σχετίζεται με αύξηση στην ενδοκρανιακή πίεση, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση σε αυτές τις περιπτώσεις ή όταν υπάρχει γενικευμένο εγκεφαλικό οίδημα).

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή υπόταση (συστολική πίεση < 100mmHg), καθώς και σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία

Η νιμοδιπίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς κατά τη διάρκεια ή εντός μηνός από ένα επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η δραστική ουσία του Nimovac-V είναι ευαίσθητη στο φως και συνεπώς πρέπει να αποφεύγεται η αποθήκευσή του και η χρήση του στο άμεσο ηλιακό φως. Σε περίπτωση ανάγκης, συνιστάται κατά τη διάρκεια των εγχύσεων, η προστασία της αντλίας και των σωλήνων με αδιαφανή καλύμματα ή η χρησιμοποίηση συριγγών και σωλήνων έγχυσης, που η μάζα τους να έχει μαύρο ή καστανό χρώμα. Στο διάχυτο φως της ημέρας ή στο τεχνητό φως, το Nimovac-V παραμένει δραστικό για 10 ώρες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 23.7% κατ' όγκο αιθανόλη (αλκοόλη), δηλαδή μέχρι και 50g ανά ημερήσια δόση (250ml). Αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές για αυτούς που υποφέρουν από αλκοολισμό ή επηρεασμένο μεταβολισμό αλκοολών και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως ασθενείς με παθήσεις του ήπατος ή επιληψία.

Η ποσότητα του αλκοόλ σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τις επιδράσεις άλλων φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)

Η nimodipine μεταβολίζεται μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P450 3A4. Επομένως τα φάρμακα που είναι γνωστό ότι είτε αναστέλλουν είτε επάγουν αυτό το ενζυμικό σύστημα μπορεί να επηρεάσουν την πρώτη δίοδο ή την κάθαρση της Nimodipine (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Φάρμακα, που είναι γνωστοί αναστολείς του συστήματος του κυτοχρώματος P450 3A4 και επομένως μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις της nimodipine στο πλάσμα είναι π.χ.:

- Μακρολίδια αντιβιοτικά (π.χ. ερυθρομυκίνη)
- Αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ritonavir)
- Αντιμυκητιασικές αζόλες (π.χ. κετοконаζόλη)
- Τα αντικαταθλιπτικά νεφαζοδόνη και φλουοξετίνη
- Quinipristin/ dalfopristin

- Σιμετιδίνη
- Βαλπροϊκό οξύ

Μετά από συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται και εάν είναι απαραίτητο, μια μείωση στη δόση της Nimodipine θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φάρμακα που επηρεάζουν τη νιμοδιπίνη:

Fluoxetine

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, ταυτόχρονη χορήγηση της nimodipine με το αντικαθλιπτικό fluoxetine οδήγησε σε περίπου 50% υψηλότερες συγκεντρώσεις νιμοδιπίνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα της fluoxetine μειώθηκαν σημαντικά, ενώ ο ενεργός μεταβολίτης της, η norfluoxetine δεν επηρεάστηκε.

Nortryptiline

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, ταυτόχρονη χορήγηση της nimodipine και της nortryptiline οδήγησε σε μια μικρή μείωση των επιπέδων της νιμοδιπίνης με ανεπηρέαστες τις συγκεντρώσεις πλάσματος της nortryptiline.

Η nimodipine μεταβολίζεται μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P450 3A4. Επομένως τα φάρμακα που είναι γνωστό ότι είτε αναστέλλουν είτε επάγουν αυτό το ενζυμικό σύστημα μπορεί να επηρεάσουν την πρώτη δίοδο ή την κάθαρση της nimodipine

Ριφαμπικίνη

Από την εμπειρία με άλλους ανταγωνιστές ασβεστίου, πρέπει να αναμένεται ότι η ριφαμπικίνη επιταχύνει το μεταβολισμό της nimodipine λόγω ενζυμικής επαγωγής. Επομένως η αποτελεσματικότητα της nimodipine θα μπορούσε να μειωθεί σημαντικά όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ριφαμπικίνη. Επομένως η χρήση της nimodipine σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη αντενδείκνυται (βλ. Αντενδείξεις).

Αντιεπιληπτικά φάρμακα που επάγουν το κυτόχρωμα του συστήματος P450 3A4, όπως η φαινοβαρβιτόλη, φαινυτοΐνη ή καρβαμαζεπίνη:

Προηγούμενη χρόνια χορήγηση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων φαινοβαρβιτόλη, φαινυτοΐνη ή καρβαμαζεπίνη, μειώνει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της απο του στόματος χορηγούμενης Nimodipine. Επομένως η ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος nimodipine και αυτών των αντιεπιληπτικών φαρμάκων αντενδείκνυται (βλ. Αντενδείξεις).

Φάρμακα που είναι γνωστοί αναστολείς του συστήματος του κυτοχρώματος P450 3A4 και επομένως μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις της nimodipine στο πλάσμα είναι π.χ.:

- Μακρολίδια αντιβιοτικά (π.χ. ερυθρομυκίνη)
- Αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ritonavir)
- Αντιμυκητιασικές αζόλες (π.ζ. κετοκοναζόλη)
- Τα αντικαταθλιπτικά νεφαζοδόνη και φλουοξετίνη
- Quinipristin / dalfopristin
- Σιμετιδίνη
- Βαλπροϊκό οξύ

Μετά απο συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται και εάν είναι απαραίτητο, μια μείωση στη δόση Nimodipine θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Επιδράσεις της νιμοδιπίνης σε άλλα φάρμακα:

Φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση

Η νιμοδιπίνη μπορεί να ενισχύσει την αντιυπερτασική δράση του φαρμάκου, με το οποίο χορηγείται ταυτόχρονα όπωστα κάτωθι:

Διουρητικά

β- αναστολείς

α- ΜΕΑ

A 1 - ανταγωνιστές

Άλλοι ανταγωνιστές ασβεστίου

α – αδρενεργικοί αποκλειστές

αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5

α - methylDopa

Εντούτοις, εάν ένας τέτοιος συνδυασμός είναι απόλυτα απαραίτητος, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Η ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση β-αναστολέων μπορεί να οδηγήσει σε αμοιβαία επίταση της αρνητικής ινοτρόπου δράσης μέχρι σημείου μη αντιροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας.

Η νεφρική λειτουργία μπορεί να επιδεινωθεί αν χορηγηθούν ταυτόχρονα δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα (π.χ. αμινογλυκοσίδες, κεφαλοσπορίνες, φουροσεμίδη) καθώς επίσης σε ασθενείς των οποίων η νεφρική λειτουργία είναι ήδη επηρεασμένη. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και, αν διαπιστωθεί επιδείνωση, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη διακοπή της θεραπείας.

Zidovudine

Σε μια μελέτη σε πιθήκους ταυτόχρονη χορήγηση του φαρμάκου κατά του HIV zidovudine i.v. και της νιμοδιπίνης χορηγούμενης σε ταχεία ενδοφλέβια δόση (bolus) επέφερε μια σημαντική αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος (AUC) του zidovudine ενώ ο όγκος κατανομής και η κάθαρση μειώθηκαν σημαντικά

Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λόγω της περικτικότητας του διαλύματος Nimovac-V σε αλκοόλ 23.7% κατ' όγκο, θα πρέπει να δίδεται προσοχή για αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που είναι ασύμβατα με το αλκοόλ (βλ. *Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση*).

Αλληλεπιδράσεις που δείχθηκε ότι δεν υπάρχουν:

Αλοπεριδόλη

Η ταυτόχρονη, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, χορήγηση nimodipine σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με αλοπεριδόλη δεν έδειξε κάποια δυνητικά αμοιβαία αλληλεπίδραση.

Ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος nimodipine και diazepam, digoxin, glibenclamide, indomethacin, ranitidine και warfarin δεν έδειξε κάποια δυνατότητα αλληλεπίδρασης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκής και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες.

Εάν το διάλυμα για έγχυση nimodipine πρόκειται να χορηγηθεί κατά την κύηση, τα ωφέλη και οι πιθανοί κίνδυνοι πρέπει επομένως να υπολογιστούν προσεκτικά σύμφωνα με τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας.

Η ενδοφλέβια χρήση της nimodipine κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να γίνει μόνο, όταν η ωφέλεια για τον ασθενή δικαιολογείται, σε σχέση με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η nimodipine και οι μεταβολίτες της έχουν δείξει ότι εμφανίζονται στο μητρικό γάλα σε συγκεντρώσεις παρόμοιου μεγέθους όσο οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις πλάσματος της μητέρας. Συστήνεται στις θηλάζουσες μητέρες να μη θηλάζουν τα μωρά τους όταν λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Γονιμότητα

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις in-vitro γονιμοποίησης, ανταγωνιστές ασβεστίου έχουν συσχετισθεί με αναστρέψιμες βιοχημικές αλλαγές στο τμήμα της κεφαλής των σπερματοζωαρίων, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επηρεασμένη λειτουργία του σπέρματος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Στην ουσία, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών μπορεί να επηρεασθεί σε συνδυασμό με την πιθανή εμφάνιση ζάλης. Στην περίπτωση της χρήσης του διαλύματος για έγχυση, το Nimovac-V διάλυμα για έγχυση, η επίδραση αυτή γενικά δεν έχει σημασία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρακάτω καταγράφονται Ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση κλινικές μελέτες με τη νιμοδιπίνη στην ένδειξη υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, κατηγοριοποιημένες κατά CIOMS III κατηγορίες συχνότητας (ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες: νιμοδιπίνη N=703, placebo N= 692, μη ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες: νιμοδιπίνη N=2496, status: 31 Αυγούστου 2005):

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν αναφερθεί με τη nimodipine συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα. Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:

πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

μη συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $< 1/1,000$)

σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

ΠΙΝΑΚΑΣ 01: Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών ²

Σύστημα κατηγορίας οργάνου (MedDRA)	Μη συχνές	Σπάνιες
<u>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</u>	θρομβοκυτοπενία	
<u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u>	Αλλεργική αντίδραση Εξάνθημα	
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</u>	Κεφαλαλγία	
<u>Καρδιακές διαταραχές</u>	Ταχυκαρδία	Βραδυκαρδία
<u>Αγγειακές διαταραχές</u>	Υπόταση Αγγειοδιαστολή	
<u>Διαταραχές του γαστρεντερικού</u>	Ναυτία	Ειλεός

<u>συστήματος</u>		
<u>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</u>		Παροδική αύξηση στα ηπατικά ένζυμα
<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>		Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και της έγχυσης (Θρομβο) φλεβίτιδα στο σημείο της έγχυσης

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Επί οξείας υπερδοσολογίας πρέπει να αναμένονται συμπτώματα όπως έντονη πτώση πίεσης, ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία, και μετά από του στόματος χορήγηση γαστρεντερικές ενοχλήσεις και ναυτία.

Αντιμετώπιση

Στην περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας η θεραπευτική αγωγή με Nimovac-V διάλυμα για έγχυση πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Τα επείγοντα μέτρα θα πρέπει να κατευθύνονται από τα συμπτώματα. Εάν η ουσία χορηγήθηκε από του στόματος, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη γαστρική πλύση με προσθήκη άνθρακα ως επείγον θεραπευτικό μέτρο. Εάν υπάρξει εξεσημασμένη πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να χορηγηθούν ενδοφλεβίως ντοπαμίμη ή νορανδρελίνη. Καθώς δεν υπάρχει κάποιο ειδικό αντίδοτο, η θεραπεία για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να στοχεύει στα περισσότερα σημαντικά συμπτώματα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: C08 CA06

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Η νιμοδιπίνη είναι ένας ανταγωνιστής ασβεστίου που ανήκει στην ομάδα των 1,4- διϋδροπυριδινών. Οι διαδικασίες συστολής των κυττάρων του λείου μυϊκού ιστού εξαρτώνται από τα ιόντα ασβεστίου, τα οποία εισέρχονται στα κύτταρα αυτά κατά την εκφόρτιση ως βραχεία διαμεμβρανικά ιονικά ρεύματα. Η νιμοδιπίνη αναστέλει τη μεταφορά ιόντων ασβεστίου μέσα σε αυτά τα κύτταρα και επομένως αναστέλει τις συσπάσεις του αγγειακού λείου μυϊκού ιστού. Σε πειράματα σε ζώα, η νιμοδιπίνη είχε μια μεγαλύτερη επίδραση στις εγκεφαλικές αρτηρίες από ότι σε αρτηρίες αλλού στο σώμα. Επειδή ίσως είναι πολύ λιπόφιλη, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Έχουν εντοπιστεί

συγκεντρώσεις νιμοδιπίνης τόσο υψηλές ως και 12,5ng/mL στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία που θεραπεύθηκαν με νιμοδιπίνη.

Η νιμοδιπίνη έχει μία κατά προτίμηση εγκεφαλική αγγειοδιασταλτική και αντισπασμική δράση. Η αγγειοσύσπασση που προκαλείται *in vitro* από διάφορες αγγειοδραστικές ουσίες (π.χ. σεροτονίνη, προσταγλαδίνες, ή ισταμίνη) ή από αίμα ή προϊόντα διασπάσεως του αίματος, μπορούν να προληφθούν ή να εξαιρεθούν με τη χρήση νιμοδιπίνης. Η νιμοδιπίνη έχει επίσης νευροφαρμακολογικές και ψυχοφαρμακολογικές ιδιότητες.

Σύμφωνα με έρευνες σε ασθενείς, που υπέφεραν από οξείες διαταραχές της εγκεφαλικής κυκλοφορίας η νιμοδιπίνη έδειξε ότι διαστέλλει τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου και αυξάνει την εγκεφαλική κυκλοφορία. Η αύξηση της αιμάτωσης είναι κατά κανόνα μεγαλύτερη στην προηγούμενης βλαφθείσα και υποαιματούμενη περιοχή του εγκεφάλου συγκριτικά με τις υγιείς. Η ισχαιμική νευρολογική βλάβη σε ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία και ο ρυθμός θνησιμότητας είναι μειώνονται σημαντικά με τη χρήση της νιμοδιπίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η από του στόματος χορηγούμενη δραστική ουσία νιμοδιπίνη, απορροφάται σχεδόν πλήρως.

Η αναλώσιμη δραστική ουσία και οι αρχικοί μεταβολίτες της «πρώτης διόδου» εντοπίζονται στο πλάσμα ήδη 10-15 λεπτά μετά τη λήψη του δισκίου. Μετά από χορήγηση πολλαπλών από του στόματος δόσεων (3 x 30mg/day), οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) είναι 7,3-43,2 ng/mL σε ηλικιωμένα άτομα, ενώ αυτές επιτυγχάνονται μετά από 0,6-1,6h (t_{max}). Εφάπαξ δόσεις 30mg και 60mg σε νεαρά άτομα, επέφεραν μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος 16 ± 8 ng/ml και 31 ± 12 ng/mL, αντίστοιχα.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις και η περιοχή υπό την καμπύλη αυξάνουν αναλογικά με τη δόση έως και την υψηλότερη ελεγχθείσα δόση (90 mg).

Μετά από συνεχή έγχυση 0,03mg/kg/h επιτυγχάνονται οι μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση 17,6- 26,6 ng/mL. Μετά από ενδοφλέβιες ενέσεις έναρξης (bolus) οι συγκεντρώσεις πλάσματος της νιμοδιπίνης μειώνονται διφασικά με χρόνους ημίσειας ζωής 5-10min και περίπου 60min. Ο όγκος κατανομής (V_{ss} , 2-χωρο μοντέλο) για ενδοφλέβια χορήγηση υπολογίζεται σε 0,9-1,6l/kg βάρους σώματος. Η ολική (συστηματική) κάθαρση είναι 0,6-1,9l/h/kg.

Κατανομή

Η νιμοδιπίνη δεσμεύεται κατά 97-99% από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Σε μελέτες σε πειραματόζωα η ραδιενέργεια από επισημασμένη [^{14}C]-nimodipine διαπέρασε το φράγμα του πλακούντα. Παρόμοια κατανομή είναι πιθανή για τους ανθρώπους, παρότι δεν υπάρχουν πειραματικά δεδομένα σε αυτόν τον τομέα.

Η νιμοδιπίνη και/ή οι μεταβολίτες της έχει δειχθεί ότι εμφανίζονται στο γάλα των αρουραίων σε συγκεντρώσεις πολύ υψηλότερες από ότι στο μητρικό γάλα. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου, που προσδιορίστηκαν στο μητρικό γάλα ήταν ανάλογου εύρους των αντιστοιχών συγκεντρώσεων πλάσματος στη μητέρα.

Μετά από χορήγηση από του στόματος και ενδοφλέβια, η nimodipine μπορεί να ανιχνευθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε συγκεντρώσεις περίπου 0.5% των μετρούμενων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Αυτές αντιστοιχούν περίπου στις ελεύθερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

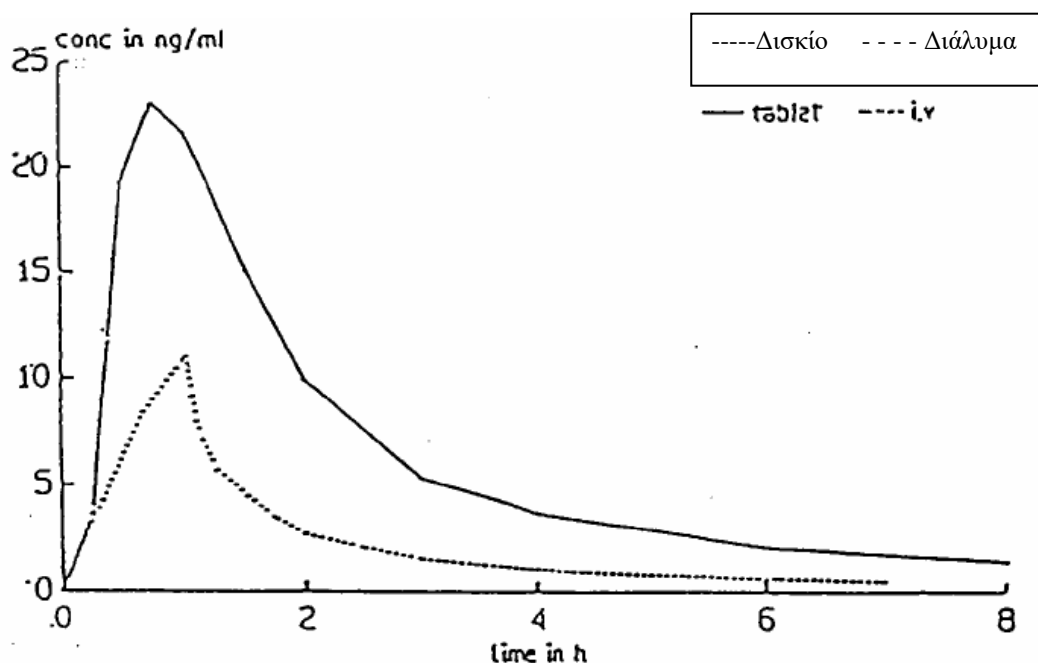
Βιομετασχηματισμός-Αποβολή

Η νιμοδιπίνη απομακρύνεται με μεταβολισμό μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P 450 3A4, κυρίως με αφυδρογόνωση του διυδροπυριδινικού δακτυλίου και οξειδωτική απομεθυλίωση του εστέρα. Η οξειδωτική εστερική απομεθυλίωση, η υδροξυλίωση των 2-6 μεθυλομάδων και η σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ, είναι τα επόμενα σημαντικά μεταβολικά βήματα.

Οι 3 κύριοι μεταβολίτες, που βρίσκονται στο πλάσμα δείχνουν είτε καμία ή μόνο ασήμαντη θεραπευτική υπολοιπόμενη δραστικότητα.

Επίδραση στα ηπατικά ένζυμα δια επαγωγής ή αναστολής δεν είναι γνωστά. Στους ανθρώπους οι μεταβολίτες αποβάλλονται κατά 50% δια των νεφρών και κατά 30% με τη χολή. Η κινητική της απομάκρυνσης είναι γραμμική.

Η ημιπερίοδος ζωής για τη νιμοδιπίνη είναι ανάμεσα στις 1,1 και 1,7h. Ο τελικός χρόνος ημιζωής είναι 5-10h και δεν έχει σημασία για τον καθορισμό του δοσολογικού διαστήματος.



Βιοδιαθεσιμότητα

Λόγω του εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου (περίπου 85-95%), η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 5-15%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δε φανερώνουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους, με βάση τις συμβατικές μελέτες, εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων τοξικότητας, γενετοξικότητας, καρκινογένεσης και γονιμότητας σε άρρενα και θήλεα. Σε έγκυους αρουραίους, δόσεις 30mg/kg/ημέρα και υψηλότερες, ανέστειλαν την ανάπτυξη του εμβρύου και επέφεραν μειωμένα βάρη εμβρύων. Σε δόσεις 100mg/kg/ ημέρα υπήρξε εμβρυοθνησιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν αποδείξεις τερατογένεσης. Σε κονίκλους, δεν εμφανίστηκε εμβρυοτοξικότητα και τερατογένεση σε δόσεις έως και 10mg/kg/ημέρα. Σε μία περι- και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν θνησιμότητα και καθυστερημένη φυσική εξέλιξη σε δόσεις 10mg/kg/ημέρα και υψηλότερες. Τα ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν σε μετέπειτα μελέτες.

Τοξικολογικές ιδιότητες

ΠΙΝΑΚΑΣ 02: Οξεία τοξικότητα

Είδος	Φύλο	Οδός χορήγησης	LD ₅₀ (mg/kg)	Στατιστική περιοχή εμπιστοσύνης για (p<0.05)
Ποντικός	Άρρεν	από το στόμα	3562	(2746-4417)
Ποντικός	Άρρεν	ενδοφλεβίως	33	(28-38)
Αρουραίος	Άρρεν	από το στόμα	6599	(5118-10003)
Αρουραίος	Άρρεν	ενδοφλεβίως	16	(14-18)
Κουνέλι	Θήλυ	από το στόμα	περίπου 5000	
Κουνέλι	Θήλυ	ενδοφλεβίως	περίπου 2.5	
Σκύλος	Άρρεν, Θήλυ	από το στόμα	μεταξύ 1000 & 2000	
Σκύλος	Άρρεν, Θήλυ	ενδοφλεβίως	περίπου 4.5	

Η διαφορά μεταξύ των τιμών της LD₅₀ μετά τη χορήγηση από το στόμα και ενδοφλεβίως, δείχνει, ότι μετά τη χορήγηση από το στόμα υψηλών δόσεων, σε μορφή εναιωρήματος, η απορρόφηση της δραστικής ουσίας ήταν είτε ατελής ή καθυστερημένη. Μετά τη χορήγηση από το στόμα παρατηρήθηκαν συμπτώματα δηλητηρίασης μόνο σε ποντικούς και αρουραίους. Τα συμπτώματα αυτά περιελάμβαναν: ελαφρά κυάνωση, έντονη μείωση της κινητικότητας και ασθματική αναπνοή. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση τα συμπτώματα αυτά της δηλητηρίασης παρουσιάστηκαν σε όλα τα εξετασθέντα είδη ζώων και επιπλέον παρατηρήθηκαν τονικοί και κλονικοί σπασμοί.

Μελέτες υποξείας ανεκτικότητας 3 και 4 εβδομάδων μετά από ενδοφλέβια χορήγηση

Ομάδες 10 αρσενικών και 10 θηλυκών αρουραίων-Wistar έλαβαν νιμοδιπίνη για περίοδο 3 εβδομάδων σε δόσεις 0,06, 0,2 και 0,6mg/kg. Η ουσία διαλύθηκε σε διάλυμα Cremophor 10% και ενέθηκε ενδοφλεβίως. Όλα τα ζώα επέζησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας χωρίς κλινικά συμπτώματα. Στις εξετάσεις αίματος και ούρων δεν παρατηρήθηκαν τοξικές επιδράσεις της νιμοδιπίνης σε δόσεις μέχρι και 0,6 mg/kg. Νεκροψίες που έγιναν σε πειραματόζωα μετά το τέλος της θεραπείας έδειξαν, ότι οι νεφροί των αρσενικών αρουραίων ήταν σημαντικά βαρύτεροι.

Εντούτοις οι ιστοπαθολογικές εξετάσεις των νεφρών δεν παρουσίασαν κανένα ιστοπαθολογικό εύρημα, ούτε οι εξετάσεις των άλλων οργάνων. Η τοπική ανεκτικότητα στη περιοχή της ένεσης ήταν επίσης καλή. Αγνοώντας τις διαφορές μεταξύ των φύλων, μπορεί να ειπωθεί, ότι σε όλες τις περιπτώσεις δόσεις μέχρι 0,2 mg/kg ενδοφλέβιας χορήγησης μία φορά την ημέρα, για περίοδο 3 εβδομάδων, ήταν ανεκτές χωρίς τοξικολογικές επιδράσεις.

Η συστηματική και τοπική ανεκτικότητα ερευνήθηκε σε μια τοξικολογική μελέτη διάρκειας 4 εβδομάδων με ενδοφλέβια χορήγηση σε σκύλους. Η ουσία χορήγηθηκε σε δόσεις 0,02, 0,06 και 0,2mg/kg σε μίγμα αιθανόλης και πολυαιθυλενογλυκόλης 400. Κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις καθώς και μακροσκοπικές και ιστοπαθολογικές εξετάσεις δεν έδειξαν καμία βλάβη που να προκλήθηκε από την ουσία.

Σε μία άλλη μελέτη 2 αρσενικοί και δύο θηλυκοί αρουραίοι έλαβαν 150μg νιμοδιπίνης/kg/ώρα σε μορφή ενδοφλέβιας ενστάλαξης για 8 ώρες την ημέρα, 7 φορές την εβδομάδα για συνολική περίοδο 4 εβδομάδων. Η ουσία διαλύθηκε στο στο προαναφερόμενο μίγμα διαλύματος παρακάμπτοντας το διάλυμα Ringer. Σε 4 ζώα δόθηκαν εγχύσεις με τον αντίστοιχο όγκο του διαλύματος μόνο. Η νιμοδιπίνη έγινε ανεκτή χωρίς την ανάπτυξη κλινικών συμπτωμάτων. Σε μία δεύτερη υπόξεια μελέτη με σκύλους, δόση 1,2mg/kg/ημέρα δόθηκαν ενδοφλεβίως για 8 ώρες την ημέρα (1,5ml/kg/h) για 4 εβδομάδες και προκάλεσε πτώση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση του καρδιακού παλμού μία ώρα μετά τη χορήγηση. Οι αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις και οι ουρολογικές εξετάσεις δεν

έδειξαν αλλοιώσεις, που να οφείλονται στην υπό έλεγχο ουσία. Ούτε οι μακροσκοπικές και ιστοπαθολογικές εξετάσεις παρουσίασαν παθολογικά ευρήματα.

Μελέτες υποχρόνιας ανοχής

Σε σκύλους, από του στόματος χορήγηση 10mg/kg βάρους σώματος προκάλεσε μείωση στο βάρος του σώματος, μείωση στον αιματοκρίτη, την αιμοσφαιρίνη και τα ερυθροκύτταρα, αύξηση στην καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση επηρεάστηκε από την ουσία.

Μελέτες χρόνιας ανοχής

Αρουραίοι θεραπεύτηκαν με νιμοδιπίνη στην τροφή τους επί δύο χρόνια, σε ημερήσιες δόσεις μέχρι 90mg/kg/ημέρα. Δόσεις μέχρι 15mg/kg/ημέρα, ήταν ανεκτές από αρσενικά και θηλυκά χωρίς καμία ορατή βλάβη. Επίσης δεν υπήρξαν στοιχεία ογκογενετικής δράσης της ουσίας. Οι πιο πάνω δόσεις νιμοδιπίνης χορηγήθηκαν σε ποντικούς στην τροφή τους για 21 μήνες. Ούτε αυτή η μελέτη έδωσε στοιχεία ογκογενετικής δραστηριότητας.

Σε μελέτες σε σκύλους που διήρκησαν ένα έτος, ελέγχθηκε η συστηματική ανοχή της nimodipine σε δόσεις έως 6.25mg/kg/ημέρα. Σε δόσεις μέχρι 2,5mg/kg δεν παρατηρήθηκαν βλάβες, ενώ σε δόσεις 6,25mg/kg προκλήθηκαν ελαφρές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές, ως αποτέλεσμα διαταραχών της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Εν τούτοις, δεν παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές αλλαγές στην καρδιά με τη δόση αυτή.

Μελέτες αναπαγωγικής τοξικότητας

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους

Η γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων καθώς και των μετέπειτα γενεών δεν επηρεάστηκε μετά από χορήγηση μέχρι 30mg/kg/ημέρα.

Εμβρυοτοξικές μελέτες

Χορήγηση από του στόματος 10mg/kg/ημέρα σε έγκυους αρουραίους κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης δεν έδειξε επιβλαβή επίδραση. Δόσεις 30mg/kg ημερησίως και άνω ανέστειλαν την ανάπτυξη, προκαλώντας μειωμένο βάρος εμβρύου, και στα 100 mg/kg/ημέρα αυξήθηκαν οι θάνατοι στη μήτρα. Δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογόνου δράσης.

Μελέτες εμβρυοτοξικότητας στα κουνέλια σε δόσεις από το στόμα μέχρι και 10mg/kg/ημέρα δεν παρουσίασαν τερατογόνο ή άλλη εμβρυοτοξική δράση.

Περιγεννητική και μετά τη γέννηση ανάπτυξη σε αρουραίους

Για τη διερεύνηση της ανάπτυξης περιγεννητικά και μετά τη γέννηση, έγιναν μελέτες σε αρουραίους σε δόσεις μέχρι και 30mg/kg/ημέρα. Σε μία μελέτη αυξήθηκε η περιγεννητική και η μετά τη γέννηση θνησιμότητα και παρουσιάστηκε καθυστερημένη ανάπτυξη με δόση 10mg/kg/ημέρα και άνω. Τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν με περαιτέρω μελέτες.

Ειδικές μελέτες ανοχής

Μελέτες καρκινογένεσης

Δια βίου μελέτη σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε νιμοδιπίνη σε δόση 1800 ppm (περίπου 90mg/kg/ημέρα) στην τροφή τους επί δύο χρόνια, δεν εμφάνισε στοιχεία ογκογενετικού δυνητικού. Παρόμοια, μια μακράς διάρκειας μελέτη κατά την οποία ποντίκια έλαβαν 500mg/kg/ημέρα από το στόμα για 21 μήνες δεν παρουσίασε κανένα στοιχείο ογκογενετικού δυνητικού της νιμοδιπίνης.

Μεταλλαξιόγones Μελέτες

Η νιμοδιπίνη έχει ελεγχθεί εκτεταμένα για μεταλλαξιόγono δράση. Οι μελέτες για την επαγωγή γενετικών ή χρωμοσωμικών μεταλλάξεων ήταν αρνητικές.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ethanol
Sodium Citrate Dihydrate
Citric acid
Water for injection
Macrogol 400

6.2 Ασυμβατότητες

Επειδή η δραστική ουσία του Nimovac-V διάλυμα για έγχυση απορροφάται από το πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πρέπει να χρησιμοποιούνται σωλήνες εγχύσεως μόνο από πολυαιθυλένιο.

Η δραστική ουσία του Nimovac-V διάλυμα για έγχυση είναι ελαφρώς ευαίσθητη στο φως και συνεπώς πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του υπό άμεσο ηλιακό φως. Εάν η έκθεση στο ηλιακό φως είναι αναπόφευκτη κατά τη διάρκεια της έγχυσης, πρέπει να γίνεται χρήση συριγγών και σωλήνων έγχυσης κίτρινου, κόκκινου, μαύρου και καφέ χρώματος ή η αντλία έγχυσης και ο σωλήνας θα πρέπει να προστατεύονται από αδιαφανή καλύμματα. Εντούτοις στο διάχυτο φως της ημέρας ή στο τεχνητό φως, το Nimovac-V διάλυμα για έγχυση παραμένει χρησιμοποιήσιμο μέχρι 10 ώρες, χωρίς ιδιαίτερα προστατευτικά μέτρα.

Συμβατά διαλύματα

Glucose 5%, sodium chloride 0.9%, lactated Ringer's solution, lactated Ringer's solution with magnesium, dextran 40 solution ή HAES (poly(0-2- hydroxyethyl) starch 6% σε αναλογία περίπου 1:4 (Nimovac-V: συγχρηγούμενο διάλυμα) επίσης μαννιτόλη, ανθρώπινη λευκοματίνη ή αίμα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Έξω από τη συσκευασία θα πρέπει να προστατεύεται από το φως του ήλιου.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη των 50 ml

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται με την όψη για σωματίδια και αλλαγή χρώματος πριν τη χορήγηση.

Για τη σωστή διεύθυνση των επικαλυμένων επιστομίων του προϊόντος, συνιστάται να χρησιμοποιείτε λεπτές και αιχμηρές βελόνες ενέσεων. **ΜΗΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΕ** μεγάλης διαμέτρου βελόνες εγχύσεως μιας και αυτό μπορεί να επιφέρει σπασμένα ή κατεστραμμένα επιστόμια και αυτά μπορεί να πέσουν μέσα στο φιαλίδιο.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα δεν πρέπει να κρατείται για μετέπειτα χρήση.

Φυλάσσεται το φάρμακο μακριά από τα παιδιά.

Σε περίπτωση φαρμακευτικών δηλητηριάσεων επικοινωνήστε με το

ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ (Τηλ. : 210 77 93 777, Αθήνα).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΕΛΛΑΣ ΑΕΒΕ

Λ. Μαραθώνος 144

153 51 Παλλήνη Αττικής

Τηλ.: 210 6664805-6

Φαξ: 210 6664804

E-mail: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

48078/14-10-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

1η έγκριση: 22-11-2001

Ανανέωση: 14-10-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ