

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**NOZAC® δισκίο 2,5mg/TAB**

**NOZAC® δισκίο 5mg/TAB**

**νεμπιβολόλη**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**NOZAC®**

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε δισκίο **NOZAC® 2,5 mg**: περιέχει 2,725 mg υδροχλωρικής νεμπιβολόλης που αντιστοιχεί σε 2,5mg νεμπιβολόλης.

Έκδοχο: 72,5 mg μονοϋδρικής λακτόζης/ δισκίο.

Κάθε δισκίο **NOZAC® 5 mg**: περιέχει 5,45 mg υδροχλωρικής νεμπιβολόλης που αντιστοιχεί σε 5 mg νεμπιβολόλης.

Έκδοχο: 145 mg μονοϋδρικής λακτόζης/ δισκίο.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο

**NOZAC® 2,5 mg**: Λευκά, αμφίκυρτα, μη επικαλυμμένα δισκία, σχήματος καφακίου, με διαχωριστική γραμμή στη μια πλευρά και χωρίς εγχάραξη στην άλλη πλευρά.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μέρη.

**NOZAC® 5 mg**: Στρογγυλά, λευκά, ελαφρώς αμφίκυρτα, μη επικαλυμμένα δισκία, χαραγμένα με τα γράμματα "N" και "L" σε κάθε πλευρά της διαχωριστικής γραμμής στη μια πλευρά και χωρίς εγχάραξη στην άλλη πλευρά.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μέρη.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Υπέρταση

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ)

Θεραπεία σταθερής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, ήπιας και μέτριας μορφής, επιπρόσθετα σε κλασσικές θεραπείες ηλικιωμένων ασθενών 70 ετών και άνω.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

### Τρόπος χορήγησης

Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Το δισκίο μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

### Υπέρταση

#### *Ενήλικες*

**NOZAC® 2,5 mg:** Η δόση είναι 5 mg (δύο δισκία) την ημέρα, κατά προτίμηση την ίδια ώρα της ημέρας.

**NOZAC® 5 mg:** Η δόση είναι 5 mg (ένα δισκίο) την ημέρα, κατά προτίμηση την ίδια ώρα της ημέρας.

Η επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης γίνεται εμφανής μετά από 1-2 εβδομάδες θεραπείας. Περιστασιακά, βέλτιστη επίδραση επιτυγχάνεται μόνο μετά από 4 εβδομάδες.

#### *Συνδυασμός με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες*

Οι βήτα-αποκλειστές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία ή να συγχωρηθούν με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Μέχρι σήμερα, πρόσθετη αντιυπερτασική δράση έχει παρατηρηθεί μόνο όταν η νεμπιβολόλη συνδυάζεται με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 – 25 mg.

#### *Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 2,5mg την ημέρα. Εάν χρειάζεται, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σε 5mg.

#### *Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια*

Τα στοιχεία από ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή μειωμένη ηπατική λειτουργία είναι περιορισμένα. Συνεπώς, η χρήση των δισκίων **NOZAC® 2,5 mg** ή **NOZAC® 5 mg** σε αυτούς τους ασθενείς αντενδείκνυται.

#### *Ηλικιωμένοι*

Σε ασθενείς άνω των 65 ετών, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 2,5mg την ημέρα. Εάν χρειάζεται, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σε 5mg. Εντούτοις, δεδομένης της περιορισμένης εμπειρίας σε ασθενείς άνω των 75 ετών, απαιτείται προσοχή και στενή παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

#### *Παιδιά και έφηβοι*

Η νεμπιβολόλη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

### Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ)

Η θεραπεία της σταθερής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να ξεκινά με προοδευτική αύξηση της δοσολογίας μέχρι να επιτευχθεί η βέλτιστη ατομική δόση διατήρησης.

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς οξεία

## NEMΠΙΒΟΛΟΛΗΣ ΔΙΣΚΙΑ 2,5MG / 5MG

ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια των τελευταίων έξι εβδομάδων. Συνιστάται ο θεράπων ιατρός να είναι έμπειρος στη διαχείριση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

Για εκείνους τους ασθενείς που λαμβάνουν καρδιαγγειακή φαρμακευτική αγωγή που περιλαμβάνει διουρητικά ή/και διγοξίνη ή/και αναστολείς ΜΕΑ ή/και ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II, η δοσολογία αυτών των φαρμάκων πρέπει να έχει σταθεροποιηθεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο εβδομάδων πριν την έναρξη της θεραπείας με δισκία **NOZAC® 2,5 mg ή NOZAC® 5 mg**.

Η αρχική αύξηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα ακόλουθα βήματα σε διαστήματα 1 - 2 εβδομάδων, με βάση την ανεκτικότητα του ασθενούς: 1,25 mg νεμπιβολόλης, που αυξάνεται σε 2,5 mg νεμπιβολόλης μια φορά την ημέρα, στη συνέχεια σε 5 mg μια φορά την ημέρα και στη συνέχεια σε 10 mg μια φορά την ημέρα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 10 mg νεμπιβολόλης μια φορά την ημέρα.

Η έναρξη της θεραπείας και κάθε αύξηση της δόσης πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη έμπειρου ιατρού για χρονική περίοδο τουλάχιστον 2 ωρών για να διασφαλιστεί ότι η κλινική κατάσταση (ειδικά όσον αφορά την αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό, τις διαταραχές αγωγιμότητας, τα σημεία επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας) παραμένει σταθερή.

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να εμποδίσει τη θεραπεία του συνόλου των ασθενών με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση. Εάν είναι απαραίτητο, η επιτευχθείσα δόση μπορεί επίσης να μειωθεί προοδευτικά και να επανεισαχθεί ανάλογα με την περίπτωση.

Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης, σε περίπτωση επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ή δυσανεξίας, συνιστάται πρώτα να μειωθεί η δόση της νεμπιβολόλης, ή η άμεση διακοπή της, εάν είναι απαραίτητο (σε περίπτωση σοβαρής υπότασης, επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με οξύ πνευμονικό οίδημα, καρδιογενούς σοκ, συμπτωματικής βραδυκαρδίας ή κολποκοιλιακού αποκλεισμού).

Η θεραπεία της σταθερής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με νεμπιβολόλη είναι γενικά μακροχρόνια.

Η απότομη διακοπή της θεραπείας με νεμπιβολόλη δεν συνιστάται, διότι θα μπορούσε να οδηγήσει σε παροδική επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Εάν η διακοπή είναι απαραίτητη, η δόση πρέπει να μειωθεί προοδευτικά, διαιρούμενη στο ήμισυ σε εβδομαδιαία βάση.

### *Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στη νεφρική ανεπάρκεια ήπιας έως μέτριας μορφής, εφόσον η τιτλοποίηση μέχρι τη μέγιστη ανεκτή δόση ρυθμίζεται σε ατομική βάση. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού  $\geq 250$   $\mu\text{mol/L}$ ). Συνεπώς, η χρήση της νεμπιβολόλης σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

### *Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια*

Τα στοιχεία από ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια είναι περιορισμένα. Συνεπώς η χρήση των δισκίων **NOZAC® 2,5 mg ή NOZAC® 5 mg** σε αυτούς τους ασθενείς αντενδείκνυται.

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, εφόσον η αύξηση της δόσης μέχρι τη μέγιστη ανεκτή δόση ρυθμίζεται σε ατομική βάση.

### *Παιδιά και έφηβοι*

Η νεμπιβολόλη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ηπατική ανεπάρκεια ή μειωμένη ηπατική λειτουργία.
- Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ ή επεισόδια αντιρρόπησης καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτούν ενδοφλέβια θεραπεία με ινότροπα.
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, συμπεριλαμβανομένου φλεβοκομβοκολπικού αποκλεισμού.
- AV –αποκλεισμός δευτέρου και τρίτου βαθμού (χωρίς βηματοδότη).
- Ιστορικό βρογχικού άσθματος ή χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.
- Μη ελεγχόμενο φαιοχρωμοκύττωμα.
- Μεταβολική οξέωση.
- Βραδυκαρδία (καρδιακός ρυθμός < 60 παλμούς ανά λεπτό πριν την έναρξη της θεραπείας).
- Υπόταση (συστολική πίεση < 90mmHg).
- Σοβαρές περιφερικές διαταραχές κυκλοφορίας.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Βλ. επίσης παράγραφο 4.8.

Οι ακόλουθες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις εφαρμόζονται γενικά στους βήτα-αδρενεργικούς ανταγωνιστές, όπως η νεμπιβολόλη.

##### *Αναισθησία*

Η συνέχιση του βήτα-αποκλεισμού μειώνει τον κίνδυνο αρρυθμιών κατά τη διάρκεια της επαγωγής και διασωλήνωσης. Εάν ο βήτα-αποκλεισμός διακοπεί κατά τη προετοιμασία για τη χειρουργική επέμβαση, ο βήτα-αδρενεργικός ανταγωνιστής πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες νωρίτερα.

Απαιτείται προσοχή με ορισμένα αναισθητικά που προκαλούν καταστολή του μυοκαρδίου. Ο ασθενής μπορεί να προστατευθεί από αντιδράσεις από το παρασυμπαθητικό μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης ατροπίνης.

##### *Καρδιαγγειακές διαταραχές*

Γενικά, οι βήτα-αδρενεργικοί ανταγωνιστές δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ), εκτός εάν η κατάστασή τους έχει σταθεροποιηθεί.

Σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο, η θεραπεία με βήτα-αδρενεργικό ανταγωνιστή πρέπει να διακόπτεται προοδευτικά, δηλ. σε περίοδο 1–2 εβδομάδων. Εάν

είναι απαραίτητο, πρέπει ταυτόχρονα να αρχίζει θεραπεία αντικατάστασης, για να αποφευχθεί η παρόξυνση της στηθάγχης.

Οι βήτα-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορεί να προκαλέσουν βραδυκαρδία: εάν ο ρυθμός παλμού πέσει κάτω από 50-55 παλμούς ανά λεπτό εν ηρεμία ή/και ο ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα που είναι ενδεικτικά βραδυκαρδίας, η δοσολογία πρέπει να μειωθεί.

Οι βήτα-αδρενεργικοί ανταγωνιστές πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή:

- σε ασθενείς με περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές (νόσος ή σύνδρομο Raynaud, διαλείπουσα χλωρότητα), καθώς μπορεί να παρουσιαστεί επιδείνωση αυτών των διαταραχών,

- σε ασθενείς με καρδιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού, λόγω της αρνητικής δράσης των βήτα-αποκλειστών στο χρόνο αγωγής,

- σε ασθενείς με στηθάγχη Prinzmetal, λόγω της μη αντισταθμιζόμενης μεσολαβούμενης από άλφα-υποδοχείς αγγειοσυστολής της στεφανιαίας αρτηρίας: οι βήτα-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μπορεί να αυξήσουν τον αριθμό και τη διάρκεια των επεισοδίων στηθάγχης.

Ο συνδυασμός της νεμπιβολόλης με ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης και διλτιαζέμης, με αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας I, καθώς και με αντιυπερτασικά φάρμακα με κεντρική δράση γενικά δεν συνιστάται – για λεπτομέρειες ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5.

#### *Μεταβολικές / Ενδοκρινολογικές διαταραχές*

Η νεμπιβολόλη δεν επηρεάζει τα επίπεδα γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς. Εντούτοις, απαιτείται προσοχή με τους διαβητικούς ασθενείς, καθώς η νεμπιβολόλη μπορεί να συγκαλύψει ορισμένα συμπτώματα υπογλυκαιμίας (ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών).

Οι βήτα-αδρενεργικοί παράγοντες αποκλεισμού μπορεί να συγκαλύψουν συμπτώματα ταχυκαρδίας στον υπερθυρεοειδισμό. Η απότομη διακοπή μπορεί να εντείνει τα συμπτώματα.

#### *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος*

Σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, οι βήτα-αδρενεργικοί ανταγωνιστές πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, καθώς η στένωση των αεραγωγών μπορεί να επιδεινωθεί.

#### *Άλλα*

Ασθενείς με ιστορικό ψωρίασης πρέπει να παίρνουν βήτα-αδρενεργικούς ανταγωνιστές, μόνο μετά από προσεκτική εξέταση.

Οι βήτα-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία σε αλλεργιογόνα και τη σοβαρότητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Οι βήτα-αποκλειστές μπορεί σπάνια να προκαλέσουν μειωμένη δακρύρροια.

Η έναρξη θεραπείας για χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με νεμπιβολόλη απαιτεί τακτική παρακολούθηση. Για τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, ανατρέξτε στην [παράγραφο 4.2. Η διακοπή της θεραπείας δεν πρέπει να γίνεται απότομα, εκτός εάν ενδείκνυται σαφώς. Για περισσότερες πληροφορίες, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.2.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά

νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### 4.5 **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

##### Δεν συνιστώνται συνδυασμοί με:

*Ανταρρυθμικά κατηγορίας I (κινιδίνη, υδροκινιδίνη, κιβενζολίνη, φλεκαϊνίδη, διλμοπυραμίδη, λιδοκαΐνη, μεξιλετίνη, προπαφενόνη):* η δράση στο χρόνο κολποκοιλιακής αγωγής μπορεί να ενισχυθεί και η αρνητική ινότροπη δράση να αυξηθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου του τύπου βεραπαμίλης/ διλτιαζέμης:* αρνητική επίδραση στη συσταλτικότητα και στην κολποκοιλιακή αγωγή. Η ενδοφλέβια χορήγηση βεραπαμίλης σε ασθενείς υπό θεραπεία με β-αποκλειστή μπορεί να οδηγήσει σε βαθιά υπόταση και κολποκοιλιακό αποκλεισμό (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αντιυπερτασικά με κεντρική δράση (κλονιδίνη, γουανφακίνη, μοξονιδίνη, μεθυλντόπα, ριλμενιδίνη):* η συγχορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων με κεντρική δράση μπορεί να επιδεινώσει την καρδιακή ανεπάρκεια μέσω μείωσης στον κεντρικό συμπαθητικό τόνο (μείωση του καρδιακού ρυθμού και της καρδιακής παροχής, αγγειοδιαστολή) (βλ. παράγραφο 4.4). Η απότομη διακοπή, ειδικά εάν γίνει πριν από τη διακοπή του βήτα-αποκλειστή, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επανάκαμψης της υπέρτασης (φαινόμενο "rebound").

##### Συνδυασμοί που πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή:

*Ανταρρυθμικά φάρμακα κλάσης III (αμιοδαρόνη):* η επίδραση στο χρόνο κολποκοιλιακής αγωγής μπορεί να ενισχυθεί.

*Αναισθητικά – πτητικά αλογονωμένα αναισθητικά:* η ταυτόχρονη χρήση βήτα-αδρενεργικών ανταγωνιστών και αναισθητικών μπορεί να εξασθενήσει την αντανακλαστική ταχυκαρδία και να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης (βλ. παράγραφο 4.4). Ως γενικός κανόνας, αποφεύγετε την αιφνίδια διακοπή της θεραπείας με βήτα-αποκλειστές. Ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται όταν ο ασθενής παίρνει δισκία **NOZAC® 2,5 mg** ή **NOZAC® 5 mg**.

*Ινσουλίνη και από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα:* αν και η νεμπιβολόλη δεν επηρεάζει το επίπεδο της γλυκόζης, η συγχορήγηση μπορεί να συγκαλύψει ορισμένα συμπτώματα υπογλυκαιμίας (ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών).

*Βακλοφένη (αντισπασμωδικός παράγοντας), αμιφοστίνη (αντινεοπλασματική συμπληρωματική θεραπεία):* η ταυτόχρονη χρήση με αντιυπερτασικά είναι πιθανό να αυξήσει την πτώση της αρτηριακής πίεσης, συνεπώς η δοσολογία του αντιυπερτασικού φαρμάκου πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα.

*Μεφλοκίνη (ανθελονοσιακό φάρμακο):* Θεωρητικά, η συγχορήγηση με β-αδρενεργικούς παράγοντες αποκλεισμού θα μπορούσε να συνεισφέρει στην επιμήκυνση του διαστήματος QTc.

##### Συνδυασμοί προς εξέταση:

*Γλυκοζίτες της δακτυλίπιδας:* η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να αυξήσει το χρόνο κολποκοιλιακής αγωγής. Οι κλινικές δοκιμές με τη νεμπιβολόλη δεν κατέδειξαν κλινικές

ενδείξεις αλληλεπίδρασης. Η νεμπιβολόλη δεν επηρεάζει τις κινητικές ιδιότητες της διγοξίνης.

*Ανταγωνιστές ασβεστίου του τύπου διυδροπυριδίνης (αμλοδιπίνη, φελοδιπίνη, λασιδιπίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιμοδιπίνη, νιτρονδιπίνη):* η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης. Αύξηση του κινδύνου περαιτέρω υποβάθμισης της κοιλιακής αντλητικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν μπορεί να αποκλειστεί.

*Αντιψυχωτικά, αντικαταθλιπτικά και ηρεμιστικά (φαινοθειαζίνες, τρικυκλικά και βαρβιτουρικά), οργανικά νιτρικά, καθώς και άλλοι αντισυμπτωματικοί παράγοντες:* η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση των βήτα-αποκλειστών (προσθετική δράση).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):* δεν επηρεάζουν τη δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης της νεμπιβολόλης.

*Συμπαθητικομιμητικοί παράγοντες:* η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να εξουδετερώσει τη δράση των βήτα-αδρενεργικών ανταγωνιστών. Οι βήτα-αδρενεργικοί παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε μη αντισταθμιζόμενη άλφα-αδρενεργική δραστηριότητα των συμπαθητικομιμητικών παραγόντων τόσο με άλφα- όσο και με βήτα-αδρενεργική δράση (κίνδυνος υπέρτασης, σοβαρή βραδυκαρδία και κοιλιοκοιλιακός αποκλεισμός).

#### Φαρμακοκινητικές αντιδράσεις

Δεδομένου ότι ο μεταβολισμός της νεμπιβολόλης εμπλέκει το ισόενζυμο CYP2D6, η συγχρόνηση με ουσίες που αναστέλλουν αυτό το ένζυμο, ειδικά παροξετίνη, φλουοξετίνη, θειοριδαζίνη, κινιδίνη, τερβιναφίνη, βουπροπιόνη, χλωροκίνη και λεβοπρομαζίνη, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα νεμπιβολόλης στο πλάσμα συσχετιζόμενα με αυξημένο κίνδυνο υπερβολικής βραδυκαρδίας και ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η συγχρόνηση σιμετιδίνης αύξησε τα επίπεδα νεμπιβολόλης στο πλάσμα, χωρίς να αλλάζει το κλινικό αποτέλεσμα. Η συγχρόνηση ρανιτιδίνης δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νεμπιβολόλης. Εφόσον λαμβάνεται το **NOZAC® 2,5 mg ή NOZAC® 5 mg** με το γεύμα και ένα αντιόξινο μεταξύ των γευμάτων, οι δύο θεραπείες μπορούν να συνταγογραφηθούν μαζί.

Ο συνδυασμός νεμπιβολόλης με νικαρδιπίνη αύξησε ελαφρά τα επίπεδα πλάσματος και των δύο φαρμάκων, χωρίς να αλλάζει το κλινικό αποτέλεσμα. Η συγχρόνηση αλκοόλης, φουροσεμίδης ή υδροχλωροθειαζιδης δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νεμπιβολόλης. Η νεμπιβολόλη δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ουαρφαρίνης.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Χρήση κατά την κύηση

Η νεμπιβολόλη έχει επιβλαβείς φαρμακολογικές επιδράσεις στην εγκυμοσύνη και/ή στο έμβρυο/ νεογνό. Γενικά, οι αποκλειστές των βήτα-αδρενοϋποδοχέων μειώνουν την πλακουντιακή αιμάτωση, το οποίο έχει συσχετιστεί με καθυστέρηση της ανάπτυξης, ενδομήτριο θάνατο, αποβολή ή πρόωρο τοκετό. Ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. υπογλυκαιμία και βραδυκαρδία) μπορεί να εμφανιστούν στο έμβρυο και στο νεογνό. Εάν η θεραπεία με αποκλειστές των βήτα-αδρενοϋποδοχέων είναι απαραίτητη, είναι προτιμότεροι οι αποκλειστές εκλεκτικών βήτα 1-αδρενοϋποδοχέων.

Το **NOZAC® 2,5 mg ή NOZAC® 5 mg** δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια

της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν η θεραπεία με νεμπιβολόλη θεωρείται απαραίτητη, πρέπει να παρακολουθείται η μητροπλακουντιακή ροή και η ανάπτυξη του εμβρύου. Σε περίπτωση αρνητικών επιδράσεων στην κύηση ή στο έμβρυο, πρέπει να εξετάζεται εναλλακτική θεραπεία. Το νεογνό πρέπει να παρακολουθείται στενά. Συμπτώματα υπογλυκαιμίας και βραδυκαρδίας είναι γενικά αναμενόμενα εντός των πρώτων 3 ημερών.

Χρήση στη γαλουχία

Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν ότι η νεμπιβολόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Οι περισσότεροι βήτα-αποκλειστές, ειδικά λιπόφιλες ενώσεις όπως η νεμπιβολόλη και οι ενεργοί μεταβολίτες της, περνούν στο μητρικό γάλα σε ποικίλο βαθμό. Συνεπώς, ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της χορήγησης της νεμπιβολόλης.

#### 4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι φαρμακοδυναμικές μελέτες κατέδειξαν ότι η νεμπιβολόλη δεν επηρεάζει την ψυχοκινητική λειτουργία. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) οι οποίες οφείλονται κυρίως στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, όπως ζάλη ή λιποθυμία. Σε περίπτωση εμφάνισής τους, ο ασθενής θα πρέπει να αποφεύγει την οδήγηση και άλλες δραστηριότητες που απαιτούν εγρήγορση. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιθανότερο να εμφανιστούν μετά την έναρξη της θεραπείας ή μετά από αυξήσεις της δόσης.

#### 4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η ακόλουθη ορολογία χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών:

<Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )>  
 <Συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )>  
 <Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )>  
 <Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )>  
 <Πολύ σπάνιες ( $\leq 1/10.000$ )>  
 <Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)>

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ξεχωριστά για την υπέρταση και τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ), λόγω των διαφορών στις υποκείμενες νόσους.

##### Υπέρταση

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, οι οποίες στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ήπιας έως μέτριας έντασης, παρατίθενται παρακάτω, ταξινομημένες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και με σειρά συχνότητας:

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΟΡΓΑΝΟΥ	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αγγειοοίδημα και υπέρταση
Ψυχιατρικές διαταραχές		Εφιάλτες, κατάθλιψη		



ΝΕΜΠΙΒΟΛΟΛΗΣ ΔΙΣΚΙΑ 2,5MG / 5MG

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία		Λιποθυμία/ συγκοπική κρίση	
Οφθαλμικές διαταραχές		Μειωμένη όραση		
Καρδιακές διαταραχές		Βραδυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, επιβράδυνση κολποκοιλιακής αγωγής / κολποκοιλιακός αποκλεισμός		
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, (αύξηση) διαλείπουσα χλωλότητα		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια	Βρογχόσπασμος		
Διαταραχές του Γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα, ναυτία, διάρροια	Δυσπεψία, μετεωρισμός, έμετος		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού		Κνησμός, εξάνθημα ερυθρηματώδες	Ψωρίαση επιδεινούμενη	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Ανικανότητα		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση, οίδημα			

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν επίσης με ορισμένους βήτα-αδρενεργικούς ανταγωνιστές: ψευδαισθήσεις, ψυχώσεις, σύγχυση, κρύα/κυανωτικά άκρα, φαινόμενο Raynaud, ξηροφθαλμία και οφθαλμο-βλεννογονοδερματική τοξικότητα του τύπου πρακτολόλης.

Οι βήτα-αποκλειστές μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη δακρύρροια.

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Δεδομένα για τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι διαθέσιμα από μια ελεγχόμενη με ψευδοφάρμακο (placebo) κλινική δοκιμή στην οποία συμπεριλήφθηκαν 1067 ασθενείς που έπαιρναν νεμπιβολόλη και 1061 ασθενείς που έπαιρναν ψευδοφάρμακο. Στη συγκεκριμένη μελέτη, ένα σύνολο 449 ασθενών που έπαιρναν νεμπιβολόλη (42,1%) ανέφεραν τουλάχιστον δυνάμει σχετιζόμενες με το

φάρμακο ανεπιθύμητες αντιδράσεις, σε σύγκριση με 334 ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (31,5%). Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς νεμπιβολόλης ήταν βραδυκαρδία και ζάλη, που εμφανίστηκαν αμφότερες σε περίπου 11% των ασθενών. Οι αντίστοιχες συχνότητες στους ασθενείς εικονικού φαρμάκου ήταν περίπου 2% και 7%, αντίστοιχα.

Τα ακόλουθα ποσοστά επίπτωσης αναφέρθηκαν για ανεπιθύμητες αντιδράσεις (τουλάχιστον δυνάμει σχετιζόμενες με το φάρμακο) που θεωρούνται ειδικώς σχετικές με τη θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας:

- Επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίστηκε στο 5,8% των ασθενών νεμπιβολόλης σε σύγκριση με το 5,2% των ασθενών ψευδοφαρμάκου.
- Ορθοστατική υπόταση αναφέρθηκε στο 2,1% των ασθενών νεμπιβολόλης σε σύγκριση με το 1,0% των ασθενών ψευδοφαρμάκου.
- Δυσανεξία στο φάρμακο εμφανίστηκε στο 1,6% των ασθενών νεμπιβολόλης σε σύγκριση με το 0,8% των ασθενών ψευδοφαρμάκου.
- Πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός εμφανίστηκε στο 1,4% των ασθενών νεμπιβολόλης σε σύγκριση με το 0,9% των ασθενών ψευδοφαρμάκου.
- Οίδημα των κάτω άκρων αναφέρθηκε από το 1,0% των ασθενών νεμπιβολόλης σε σύγκριση με το 0,2% των ασθενών ψευδοφαρμάκου.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για υπερδοσολογία με τη νεμπιβολόλη.

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας με βήτα-αποκλειστές είναι: βραδυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμος και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή υπερευαισθησίας, ο ασθενής πρέπει να τεθεί υπό στενή παρακολούθηση και να νοσηλευθεί σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Πρέπει να ελεγχθούν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος. Η απορρόφηση των καταλοίπων οποιουδήποτε φαρμάκου που είναι ακόμα παρόντα στον γαστρεντερικό σωλήνα είναι δυνατό να αποφευχθεί με πλύση στομάχου και χορήγηση ενεργού άνθρακα και ενός καθαρτικού. Ενδέχεται να απαιτείται τεχνητή αναπνοή. Βραδυκαρδία ή εκτεταμένες αντιδράσεις από το παρασυμπαθητικό πρέπει να αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση ατροπίνης ή μεθυλατροπίνης. Η υπόταση και το σοκ πρέπει να αντιμετωπίζονται με πλάσμα/υποκατάστατα πλάσματος και, εάν είναι απαραίτητο, κατεχολαμίνες. Η δράση βήτα-αποκλεισμού μπορεί να αντισταθμιστεί με αργή ενδοφλέβια χορήγηση υδροχλωρικής ισοπρεναλίνης, με δόση έναρξης περίπου 5mg/λεπτό, ή δοβουταμίνης, με δόση έναρξης 2,5mg/λεπτό, μέχρι να ληφθεί το απαιτούμενο αποτέλεσμα. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, η ισοπρεναλίνη μπορεί να συνδυαστεί με ντοπαμίνη. Εάν ούτε και αυτό δεν επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα, μπορεί να εξεταστεί ενδοφλέβια χορήγηση γλυκαγόνης 50-100mg/kg. Εάν απαιτείται, η ένεση πρέπει να επαναληφθεί εντός μιας ώρας, συνοδευόμενη από ενδοφλέβια έγχυση γλυκαγόνης 70mg/h. Σε ακραίες περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία βραδυκαρδίας, μπορεί να τοποθετηθεί βηματοδότης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες βήτα-αποκλεισμού, εκλεκτικοί. Κωδικός ATC: C07AB12.

Η νεμπιβολόλη είναι ένα ρακεμικό μίγμα δύο εναντιομερών, SRRR-νεμπιβολόλης (ή d-νεμπιβολόλης) και RSSS-νεμπιβολόλης (ή l-νεμπιβολόλης). Συνδυάζει δυο φαρμακολογικές δραστηριότητες:

- Είναι ένας ανταγωνιστικός και εκλεκτικός ανταγωνιστής των βήτα-υποδοχέων: αυτή η δράση αποδίδεται στο SRRR-εναντιομερές (d-εναντιομερές).
- Έχει ήπιες αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες λόγω αλληλεπίδρασης με την οδό L-αργινίνης/οξειδίου του αζώτου.

Μονήριες και επαναλαμβανόμενες δόσεις νεμπιβολόλης μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης και της άσκησης, τόσο σε άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας.

Σε θεραπευτικές δόσεις, η νεμπιβολόλη στερείται άλφα-αδρενεργικού ανταγωνισμού.

Κατά τη διάρκεια οξείας και χρόνιας θεραπευτικής αντιμετώπισης με νεμπιβολόλη σε υπερτασικούς ασθενείς, μειώνεται η συστηματική αγγειακή αντίσταση. Παρά τη μείωση του καρδιακού ρυθμού, η μείωση της καρδιακής παροχής κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης και της άσκησης μπορεί να είναι περιορισμένη λόγω αύξησης στον όγκο εξώθησης. Το κατά πόσον αυτές οι αιμοδυναμικές διαφορές είναι κλινικά σημαντικές σε σύγκριση με άλλους ανταγωνιστές βήτα 1-υποδοχέων δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η νεμπιβολόλη αυξάνει την μεσολαβούμενη από NO αγγειακή απόκριση στην ακετυλοχολίνη (ACh), η οποία είναι μειωμένη σε ασθενείς με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Σε μια ελεγχόμενη με ψευδοφάρμακο δοκιμασία θνησιμότητας-νοσηρότητας που διενεργήθηκε σε 2128 ασθενείς  $\geq 70$  ετών (διάμεση ηλικία 75,2 έτη) με σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (μέσο LVEF:  $36 \pm 12,3\%$ , με την ακόλουθη κατανομή: LVEF μικρότερο του 35% στο 56% των ασθενών, LVEF μεταξύ 35% και 45% στο 25% των ασθενών και LVEF μεγαλύτερο του 45% στο 19% των ασθενών) οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για μέσο χρονικό διάστημα 20 μηνών, η νεμπιβολόλη, επιπρόσθετα στην τυπική θεραπεία, παρέτεινε σημαντικά το χρόνο εμφάνισης θανάτου ή νοσηλείας για καρδιαγγειακούς λόγους (κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας) με σχετική μείωση του κινδύνου 14% (απόλυτη μείωση: 4,2%). Αυτή η μείωση του κινδύνου αναπτύχθηκε μετά από 6 μήνες θεραπείας και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας (διάμεση διάρκεια: 18 μήνες). Η επίδραση της νεμπιβολόλης ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο ή το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας του υπό μελέτη πληθυσμού. Το όφελος στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια δεν έφθασε σε βαθμό που να θεωρείται κλινικά σημαντικός σε σύγκριση με το ψευδοφάρμακο (απόλυτη μείωση: 2,3%).

Παρατηρήθηκε μείωση στη συχνότητα αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς υπό θεραπεία με νεμπιβολόλη (4,1% έναντι 6,6%, σχετική μείωση 38%).

*In vitro* και *in vivo* πειράματα σε ζώα κατέδειξαν ότι η νεμπιβολόλη δεν έχει ενδογενή συμπαθητικομιμητική δραστηριότητα.

*In vitro* και *in vivo* πειράματα σε ζώα κατέδειξαν ότι, σε φαρμακολογικές δόσεις, η

νεμπιβολόλη δεν έχει σταθεροποιητική δράση στις μεμβράνες.

Σε υγιείς εθελοντές, η νεμπιβολόλη δεν έχει σημαντική επίδραση στη μέγιστη ικανότητα για άσκηση ή στην αντοχή.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Αμφότερα τα εναντιομερή της νεμπιβολόλης απορροφώνται γρήγορα μετά την από στόματος χορήγηση. Η απορρόφηση της νεμπιβολόλης δεν επηρεάζεται από την τροφή, συνεπώς η νεμπιβολόλη μπορεί να χορηγείται μαζί με το γεύμα ή ανεξαρτήτως αυτού.

### Μεταβολισμός

Η νεμπιβολόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα, μερικώς σε ενεργούς υδροξυμεταβολίτες. Η νεμπιβολόλη μεταβολίζεται μέσω αλικυκλικής και αρωματικής υδροξυλίωσης, N-απαλκυλίωσης και γλυκουρονιδίωσης. Επιπλέον, δημιουργούνται γλυκουρονίδια των υδροξυμεταβολιτών. Ο μεταβολισμός της νεμπιβολόλης μέσω αρωματικής υδροξυλίωσης υπόκειται σε εξαρτώμενο από το CYP2D6 γενετικό οξειδωτικό πολυμορφισμό. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της νεμπιβολόλης είναι κατά μέσο όρο 12% στους ταχείς μεταβολίτες και είναι σχεδόν πλήρης στους βραδείς μεταβολίτες. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση και στο ίδιο επίπεδο δόσης, η συγκέντρωση κορυφής στο πλάσμα της αμετάβλητης νεμπιβολόλης είναι περίπου 23 φορές υψηλότερη στους πτωχούς μεταβολίτες από ότι στους εκτεταμένους μεταβολίτες. Όταν λαμβάνονται υπόψη το αμετάβλητο φάρμακο συν οι ενεργοί μεταβολίτες, η διαφορά στις συγκεντρώσεις κορυφής στο πλάσμα είναι 1,3 έως 1,4 φορές πολλαπλάσια. Λόγω της διακύμανσης στους ρυθμούς μεταβολισμού, η δόση των δισκίων **NOZAC® 2,5mg** ή **NOZAC® 5mg** πρέπει πάντοτε να προσαρμόζεται σύμφωνα με τις ατομικές απαιτήσεις του ασθενούς: οι πτωχοί μεταβολίτες μπορεί επομένως να απαιτούν χαμηλότερες δόσεις.

Στους ταχείς μεταβολίτες, η ημίσεια ζωή απέκκρισης των εναντιομερών νεμπιβολόλης είναι κατά μέσο όρο 10 ώρες. Στους βραδείς μεταβολίτες, είναι 3-5 φορές μεγαλύτερη. Στους ταχείς μεταβολίτες, τα επίπεδα πλάσματος του RSSS-εναντιομερούς είναι ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα του SRRR-εναντιομερούς. Στους βραδείς μεταβολίτες, αυτή η διαφορά είναι μεγαλύτερη. Στους ταχείς μεταβολίτες, η ημίσεια ζωή απέκκρισης των υδροξυμεταβολιτών αμφοτέρων των εναντιομερών είναι κατά μέσο όρο 24 ώρες, και είναι περίπου διπλάσια στους βραδείς μεταβολίτες.

Τα επίπεδα πλάσματος σταθεροποιημένης κατάστασης στους περισσότερους ασθενείς (ταχείς μεταβολίτες) επιτυγχάνονται εντός 24 ωρών για τη νεμπιβολόλη και εντός λίγων ημερών για τους υδροξυμεταβολίτες.

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι μεταξύ 1 και 30 mg, ανάλογα με τη δόση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νεμπιβολόλης δεν επηρεάζονται από την ηλικία.

### Κατανομή

Στο πλάσμα, αμφότερα τα εναντιομερή της νεμπιβολόλης δεσμεύονται κυρίως στη λευκωματίνη.

Η δέσμευση πρωτεΐνης πλάσματος είναι 98,1% για την SRRR-νεμπιβολόλη και 97,9% για την RSSS-νεμπιβολόλη. Ο όγκος κατανομής είναι μεταξύ 10,1 και 39,4 l/kg.

### Έκκριση

Μια εβδομάδα μετά τη χορήγηση, 38% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα και 48% στα κόπρανα. Η έκκριση μέσω των ούρων της αμετάβλητης νεμπιβολόλης είναι μικρότερη από το 0,5% της δόσης.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μονοϋδρική λακτόζη  
Άμυλο αραβοσίτου  
Νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη  
Υπρομελλόζη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Πυριτία, κολλοειδής άνυδρη  
Στεατικό μαγνήσιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PVC/PVdC/αλουμινίου

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 28, 30, 50, 100

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 28, 30, 50, 100

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΑΖΑΚ Α.Ε.  
Ναούσης 31  
104 47 Αθήνα,  
Τηλ.: 210 34 18 890

Fax: 210 34 18 887

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**NOZAC® 2,5mg:** 5794/ 28-7-2010

**NOZAC® 5mg:** 66118/09/ 28-7-2010

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**NOZAC® 2,5mg:** 20-9-2009

**NOZAC® 5mg:** 20-9-2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

28-7-2010