

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

THERACOR PLUS (5+12,5) mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
THERACOR PLUS (10+25) mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστικές ουσίες: Φουμαρική βισοπρολόλη και Υδροχλωροθειαζίδη.

THERACOR PLUS (5+12,5) mg:

1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg Φουμαρικής βισοπρολόλης και 12,5 mg Υδροχλωροθειαζίδης.

THERACOR PLUS (10+25) mg:

1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg Φουμαρικής βισοπρολόλης και 25 mg Υδροχλωροθειαζίδης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Το THERACOR PLUS (5+12,5) mg είναι λευκά, στρογγυλά, κυρτά, διχοτομούμενα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο 5,0 mm \pm 0,6% και μέσο πάχος 3,0 mm. Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε 2 ισόποσες δόσεις.

Το THERACOR PLUS (10+25) mg είναι ελαφρώς κίτρινα, στρογγυλά, κυρτά, διχοτομούμενα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο 7,0 mm \pm 0,6% και μέσο πάχος 3,0 mm. Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε 2 ισόποσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ιδιοπαθής Υπέρταση

Το THERACOR PLUS ενδείκνυται σε ασθενείς, στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς από τη Βισοπρολόλη ή την Υδροχλωροθειαζίδη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το THERACOR PLUS μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς, στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς από τη Βισοπρολόλη ή την Υδροχλωροθειαζίδη.

Συνιστάται η ατομική τιτλοδότηση της δόσης με την κάθε ουσία ξεχωριστά. Όταν κριθεί κλινικά απαραίτητο, μπορεί να πραγματοποιηθεί απευθείας μετάβαση από τη μονοθεραπεία στους σταθερούς συνδυασμούς.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία η απέκκριση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται από το THERACOR PLUS, για αυτό όταν καθίστανται απαραίτητο προτιμάται η δοσολογική μορφή THERACOR PLUS (5 + 12,5) mg με τη χαμηλότερη δόση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Ηπατική ανεπάρκεια

Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της ηπατικής ανεπάρκειας, παρακολουθώντας τις δράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

• Κανονικά, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας. Ωστόσο, συνιστάται η θεραπεία να ξεκινάει με τη χαμηλότερη δυνατή δόση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει εμπειρία θεραπείας όσον αφορά τη χορήγηση του THERACOR PLUS στα παιδιά. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά.

Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με κάποιο υγρό το πρωί, πριν, κατά ή μετά το πρωινό.

Η διάρκεια χορήγησης δεν είναι περιορισμένη. Εξαρτάται από τον τύπο και τη σοβαρότητα της νόσου. Η θεραπεία με βισοπρολόλη δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα, ειδικά σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε οξεία επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς.

4.3 Αντενδείξεις

Το THERACOR PLUS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με:

- Υπερευαισθησία στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα συστατικά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε άλλες Θειαζίδες ή Σουλφοναμίδες.
- Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ή κατά τη διάρκεια επεισοδίων μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτούν ενδοφλέβια ινóτροπο θεραπεία.
- Καρδιογενής καταπληξία (shock). Συμπτωματική υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση <100 mmHg).
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού (χωρίς βηματοδότη).
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου.
- Φλεβοκολπικός αποκλεισμός.
- Βραδυκαρδία με λιγότερους από 60 παλμούς το λεπτό πριν την έναρξη της θεραπείας.
- Σοβαρό βρογχικό άσθμα ή σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονική διαταραχή.
- Περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο τελευταίων σταδίων ή σοβαρό σύνδρομο Reynaud.
- Φαιοχρωμοκύττωμα μη υποβληθέν σε θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).
- Νόσος του Addison.
- Μεταβολική οξέωση.
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια με ολιγουρία ή ανουρία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml /min και /ή κρεατινίνη ορού μεγαλύτερη από 1,8 mg / 100 ml).
- Οξεία σπειραματονεφρίτιδα.
- Ηπατικό προ-κόμα και κόμα.
- Ανθεκτική υποκαλιαιμία.
- Σοβαρή υπονατριάιμία.
- Υπερασβεσταιμία.
- Ουρική αρθρίτιδα.
- Συνδυασμός με φλοκταφενίνη και σουλφοπρίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η θεραπεία με το THERACOR PLUS δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε οξεία επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

Απαιτείται ιδιαίτερα προσεκτική ιατρική παρακολούθηση σε ασθενείς με:

- Καρδιακή ανεπάρκεια (θεραπεία μόνο με τη δραστική ουσία Βισοπρολόλη και συνιστώμενη

περίοδος τιτλοδότησης πρέπει να πραγματοποιούνται αρχικά σε ασθενείς που έχουν συγχρόνως σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια).

- Βρογχόσπασμο (βρογχικό άσθμα, αποφρακτικές πνευμονοπάθειες).
- Συγχρόνηση με εισπνεόμενα αναισθητικά.
- Σακχαρώδη διαβήτη που εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις στις τιμές σακχάρου του αίματος. Μπορεί να καλύπτονται τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.
- Αυστηρή νηστεία.
- Εξελισσόμενη θεραπεία απευαισθητοποίησης.
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού.
- Στηθάγχη Prinzmetal.
- Περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο (πιθανή επιδείνωση των συμπτωμάτων μπορεί να συμβεί ιδιαίτερα κατά την αρχή της θεραπείας).
- Υποογκαιμία.
- Ηπατική ανεπάρκεια.

Στο βρογχικό άσθμα και σε άλλες χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα, θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα βρογχοδιασταλτική θεραπεία. Περιστασιακά μπορεί να παρουσιασθεί αύξηση της αντιστάσεως των αεραγωγών σε ασθενείς με άσθμα, επομένως μπορεί να χρειαστεί αύξηση στη δόση του β2-συμπαθομιμητικού φαρμάκου.

Η μεταβολική αλκάλωση μπορεί να επιδεινωθεί από τη διαταραγμένη ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών.

Η βισοπρολόλη, όπως και οι άλλοι β-αποκλειστές, μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στα αλλεργιογόνα, καθώς και τη σοβαρότητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων. Αυτό ισχύει επίσης για την εξελισσόμενη θεραπεία απευαισθητοποίησης. Η αδρεναλίνη δεν παρουσιάζει πάντοτε το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα στην περίπτωση αυτή.

Σε ασθενείς με ιστορικό ψωρίασης ή υπάρχουσας ψωρίασης θα πρέπει να χορηγούνται β-αποκλειστές (π.χ. Βισοπρολόλη) μόνο αφού σταθμιστούν με προσοχή τα οφέλη έναντι των κινδύνων.

Σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα, οι β-αποκλειστές (π.χ. Βισοπρολόλη) θα πρέπει να χορηγούνται μόνο μετά από αποκλεισμό των α-υποδοχέων.

Η θεραπεία με β-αποκλειστές (π.χ. Βισοπρολόλη) μπορεί να συγκαλύψει τα συμπτώματα θυρεοτοξίκωσης.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας χολοκυστίτιδας από ασθενείς με χολολιθίαση.

Διαταραχή του ηλεκτρολύτη και της ισορροπίας υγρών

Λόγω της Υδροχλωροθειαζίδης, η συνεχής μακροχρόνια χορήγηση του THERACOR PLUS μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και των υγρών, και πιο συγκεκριμένα σε υποκαλιαιμία και υπονατρίαμια, καθώς και σε υπομαγνησιαμια, υποχλωραιμία και υπερασβεστιαμια.

Η υποκαλιαιμία είναι πιο πιθανό να εμφανίσει σοβαρές αρρυθμίες και εν μέρει ακανόνιστο καρδιακό παλμό (torsade de pointes) με θανατηφόρο έκβαση.

Σε ασθενείς με υπερουριχαιμία αυξάνεται ο κίνδυνος της ουρικής αρθρίτιδας.

Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το THERACOR PLUS οι ηλεκτρολύτες του ορού (κυρίως το κάλιο, το νάτριο, το ασβέστιο), η κρεατινίνη, η ουρία, τα λιπίδια του αίματος (χοληστερόλη και τριγλυκερίδια), το ουρικό οξύ και το σάκχαρο του αίματος θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά.

Σημείωση:

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το THERACOR PLUS, οι ασθενείς θα πρέπει να εξασφαλίζουν επαρκή πρόσληψη υγρών και, λόγω της αυξημένης απώλειας καλίου, θα πρέπει να καταναλώνουν τροφές πλούσιες σε κάλιο (π.χ. μπανάνες, λαχανικά, καρύδια). Η απώλεια καλίου μπορεί να μειωθεί ή να προληφθεί μέσω της ταυτόχρονης θεραπείας με καλιοσυντηρητικά

διουρητικά.

Γενική αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε γενική αναισθησία, οι β-αποκλειστές μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμίας και ισχαιμίας του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της επαγωγής της αναισθησίας, της διασωλήνωσης και της μετεγχειρητικής περιόδου. Στο παρόν στάδιο συνιστάται να μη σταματάται η υπάρχουσα θεραπεία με β-αποκλειστές περι-εγχειρητικά. Ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να είναι ενήμερος για τη θεραπεία με β-αποκλειστές, εξαιτίας της πιθανότητας αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που προκαλούν βραδυαρρυθμίες, περιορισμό της αντανακλαστικής ταχυκαρδίας και μείωση της αντανακλαστικής διέγερσης για την αντιστάθμιση της απώλειας αίματος. Σε περίπτωση που κριθεί απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας με β-αποκλειστές πριν από την εγχείρηση, αυτή θα πρέπει να γίνεται βαθμιαία και να ολοκληρώνεται έως και 48 ώρες πριν από την αναισθησία.

Αποκόλληση του χοριοειδούς, οξεία εμφάνιση μυωπίας και δευτερογενούς γλαυκώματος κλειστής γωνίας

Η σουλφοναμίδη ή τα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μείωσης της οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό πόνο και εμφανίζονται, κατά κανόνα, μέσα σε λίγες ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας για το οποίο δεν λαμβάνεται θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή του φαρμάκου όσο το δυνατόν ταχύτερα. Άμεση ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει μη ελεγχόμενη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδη ή πενικιλίνη.

Μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις φωτοευαισθησίας σε συνδυασμό με τα θειαζιδικά διουρητικά. Εάν εμφανιστούν αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, συνιστάται η προστασία των εκτεθειμένων περιοχών του σώματος πριν από την έκθεση στον ήλιο ή τις ακτίνες UVA. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να διακόψετε τη θεραπεία με το THERACOR PLUS.

Η χρήση του THERACOR PLUS μπορεί να οδηγήσει σε θετικά αποτελέσματα στους ελέγχους ντόπινγκ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Γενικές πληροφορίες

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, λόγω της διαταραχής των επιπέδων του καλίου στον ορό, ορισμένα φάρμακα μπορούν να επηρεαστούν.

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

Φλουκταφενίνη: Οι β-αποκλειστές μπορεί να αναστείλουν τις αντισταθμιστικές καρδιαγγειακές αντιδράσεις που προκαλεί η φλουκταφενίνη σε απόκριση στην υπόταση ή στην καταπληξία (shock).

Σουλποπρίδη: Η Βισοπρολόλη δεν πρέπει να συγχορηγείται με τη σουλφοπρίδη λόγω του αυξημένου κινδύνου κοιλιακών αρρυθμιών.

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση με τα ακόλουθα:

Ανταγωνιστές ασβεστίου του τύπου της βεραπαμίλης και σε μικρότερο βαθμό του τύπου της διλτιαζέμης: αρνητική επίδραση στη συσταλτικότητα και στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Η ενδοφλέβια χορήγηση ανταγωνιστών ασβεστίου του τύπου της βεραπαμίλης σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με β-αποκλειστές μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπόταση και κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

Αντιϋπερτασικά φάρμακα με κεντρική δράση όπως η κλονιδίνη και άλλα (π.χ. μεθυλντόπα, μοξονιδίνη, ριλμενιδίνη): Η ταυτόχρονη θεραπεία με κεντρικώς δρώντα αντιϋπερτασικά φάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας μέσω ελάττωσης του κεντρικού συμπαθητικού τόνου (μείωση του καρδιακού ρυθμού και της καρδιακής παροχής, αγγειοδιαστολή). Η απότομη διακοπή κυρίως πριν τη διακοπή της θεραπείας με τους β-αποκλειστές, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης «αντανακλαστικής υπέρτασης (rebound)».

Λίθιο: Το THERACOR PLUS μπορεί να αυξήσει τις καρδιοτοξικές και νευροτοξικές επιδράσεις του λιθίου μέσω της μειωμένης απέκκρισης του λιθίου.

Συνδυασμοί που πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή:

Ανταγωνιστές ασβεστίου του τύπου διϋδροπυριδίνης (π.χ νιφεδιπίνη, αμλοδιπίνη): Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης, ενώ παράλληλα δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο αυξημένος κίνδυνος για περαιτέρω επιδείνωση της λειτουργίας της κοιλιακής αντλίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, βαρβιτουρικά, φαινοθειαζίνες και άλλα αντιϋπερτασικά: Αυξημένη υποτασική δράση.

Αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. καπτοπρίλη, εναλαπρίλη), ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II: Σε ασθενείς με μειωμένο νάτριο και ιδιαίτερα σε ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας, είναι πιθανή η εμφάνιση σοβαρής υπότασης και /ή οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στην αρχή της θεραπείας με αναστολείς ΜΕΑ. Σε περίπτωση μειωμένου νατρίου που προκαλείται από μια διουρητική θεραπεία, το διουρητικό θα πρέπει να διακόπτεται 3 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ ή η θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ θα πρέπει να ξεκινάει σταδιακά σε χαμηλές δόσεις.

Αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης I (π.χ. δισοπυραμίδη, κινιδίνη, λιδοκαΐνη, φαινοτοΐνη, φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη): Πιθανή ενίσχυση των δράσεων στο χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και αρνητικό ινοτρόπο αποτέλεσμα.

Αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης III (π.χ., αμιωδαρόνη): Πιθανή ενίσχυση των δράσεων στο χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ακανόνιστο καρδιακό παλμό (torsade de pointes): Ουσίες της τάξης IA (π.χ., κινιδίνη, δισοπυραμίδη) και της τάξης III (π.χ., αμιωδαρόνη και σοταλόλη). Η υποκαλιαιμία μπορεί να ευνοήσει την εμφάνιση ακανόνιστου καρδιακού παλμού (torsade de pointes). Η υποκαλιαιμία πρέπει να αποφεύγεται και, αν είναι απαραίτητο, να αντιμετωπίζεται. Πρέπει να ελέγξετε το διάστημα QT. Στην περίπτωση ακανόνιστου καρδιακού παλμού (torsade de pointes), δεν πρέπει να χορηγούνται αντιαρρυθμικά φάρμακα (θεραπεία με βηματοδότη).

Ουσίες που δεν ανήκουν στην τάξη των αντιαρρυθμικών φαρμάκων και μπορούν να προκαλέσουν ακανόνιστο καρδιακό παλμό (torsade de pointes): Αστεμιζόλη, ερυθρομυκίνη iv, αλοφαντρίνη, πενταμιδίνη, σπαρφλοξασίνη, τερφεναδίνη και βινκαμίνη. Η υποκαλιαιμία μπορεί να ευνοήσει την εμφάνιση ακανόνιστου καρδιακού παλμού (torsade de pointes). Σε περίπτωση υποκαλιαιμίας πρέπει να χρησιμοποιείται ένα φάρμακο που δεν προκαλεί ακανόνιστο καρδιακό παλμό (torsade de pointes).

Παρασυμπαθομιμητικά: Η ταυτόχρονη θεραπεία μπορεί να αυξήσει το χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και τον κίνδυνο βραδυκαρδίας.

Η τοπική χορήγηση των β-αποκλειστών (π.χ. οφθαλμικές σταγόνες για τη θεραπεία του γλαυκώματος) μπορεί να ενισχύσει τη συστηματική δράση της Βισοπρολόλης.

Ινσουλίνη και από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα: ενίσχυση της υπογλυκαιμικής τους δράσης. Ο αποκλεισμός του β-αδρενεργικού υποδοχέα μπορεί να συγκαλύψει συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

Αναισθητικά: Εξασθένηση της ανακλαστικής ταχυκαρδίας και αύξηση του κινδύνου υπότασης (βλ.

παράγραφο 4.4).

Παράγωγα εργοταμίνης: Επιδείνωση της περιφερικής αρτηριακής νόσου.

Βακλοφαίνη: Αυξημένος κίνδυνος υπότασης.

Αμφοστίνη: Αυξημένος κίνδυνος υπότασης.

Γλυκοσίδη της δακτυλίτιδας: Παράταση του κολποκοιλιακού χρόνου αγωγιμότητας. Μείωση του καρδιακού ρυθμού. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το THERACOR PLUS ο ασθενής αναπτύξει υποκαλιαιμία και/ή υπομαγνησιαιμία, το μυοκάρδιο μπορεί να αναπτύξει αυξημένη ευαισθησία στις καρδιακές γλυκοσίδες και έτσι να εντείνει τις επιπτώσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Μειωμένη υποτασική δράση. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν υποογκαιμία, μπορεί να προκληθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια από την ταυτόχρονη χρήση μη στεροειδών αντιρευματικών φαρμάκων.

β-συμπαθητικομμητικά φάρμακα: Συνδυασμός με τη Βισοπρολόλη μπορεί να μειώσει τη δράση και των δύο συστατικών. Για τη θεραπεία των αλλεργικών αντιδράσεων μπορεί να απαιτηθεί αυξημένη δόση αδρεναλίνης.

Συμπαθητικομμητικά φάρμακα που ενεργοποιούν τους α- και τους β- υποδοχείς: (π.χ. αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη): Πιθανή αύξηση της αρτηριακής πίεσης και επιδείνωση της διαλείπουσας χωλότητας. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις θεωρούνται πιο πιθανές με μη-εκλεκτικούς β-αποκλειστές.

Η δράση των φαρμάκων που μειώνουν το ουρικό οξύ μπορεί να μειωθεί με τη συγχορήγησή τους με το THERACOR PLUS.

Αυξημένες απώλειες καλίου μπορεί να εμφανιστούν με τη συγχορήγηση του THERACOR PLUS με γλυκοκορτικοειδή, ACTH, καρβενοξολόνη, αμφοτερικίνη Β, φουροσεμίδη ή καθαρτικά.

Χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη: Μειωμένη απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης του THERACOR PLUS.

Μεθυλντόπα: Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, έχει περιγραφεί αιμόλυση λόγω του σχηματισμού αντισωμάτων κατά της υδροχλωροθειαζίδης.

Η ορθοστατική υπόταση που σχετίζεται με τις θειαζίδες μπορεί να επιδεινωθεί από τα οπιοειδή, το αλκοόλ και τα βαρβιτουρικά.

Κατά τη συγχορήγηση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα:

Κορτικοστεροειδή: Μειωμένη αντιυπερτασική δράση.

Μεφλοκίνη: Αυξημένος κίνδυνος βραδυκαρδίας.

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (εκτός των MAO-B αναστολέων): Αυξημένη υποτασική δράση των β-αποκλειστών, αλλά επίσης και κίνδυνος υπερτασικής κρίσης.

Σε περίπτωση χορήγησης υψηλών δόσεων σαλικυλικών, η τοξική επίδρασή τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα μπορεί να αυξηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Η Βισοπρολόλη έχει φαρμακολογικές δράσεις οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση ή/και στο έμβρυο/νεογέννητο. Γενικά οι β-αποκλειστές μειώνουν τη διαπερατότητα του πλακούντα. Αυτό μπορεί να συσχετισθεί με επιβράδυνση της ανάπτυξης, ενδομήτριο θάνατο, αποβολή ή πρόωρο τοκετό. Ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. υπογλυκαιμία και βραδυκαρδία) μπορεί να παρουσιασθούν στο έμβρυο και στα νεογέννητα. Εάν η θεραπεία με β-αποκλειστή είναι απαραίτητη, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιηθούν β1-εκλεκτικοί αποκλειστές.

Τα διουρητικά μπορούν να οδηγήσουν σε ισχαιμία εμβρύου-πλακούντα με κίνδυνο εμφύτευσης του εμβρύου. Υπάρχει η υποψία ότι η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει θρομβοκυτοπενία στο νεογέννητο.

Η χορήγηση του THERACOR PLUS δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς αποτελεί ένα θειαζιδικό διουρητικό.

Θηλασμός

Η φουμαρική βισοπρολόλη μπορεί να εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η υδροχλωροθειαζίδη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Τα θειαζιδικά διουρητικά, που χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις για εντατική διούρηση, μπορεί να εμποδίσουν τη γαλουχία. Δεν συνιστάται η χορήγηση του THERACOR PLUS κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το THERACOR PLUS δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού των μηχανημάτων. Η επίδραση στην ενεργή συμμετοχή στην οδήγηση ή στο χειρισμό μηχανημάτων μπορεί να επηρεαστεί από εξατομικευμένες αντιδράσεις στο φάρμακο.

Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ιδιαίτερα κατά την αρχή της θεραπείας και κατά την αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής, καθώς και σε συνδυασμό με το αλκοόλ.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Για την αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί για τις χρησιμοποιούμενες συχνότητες:

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: $< 1/10.000$

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Ανοσοποιητικό σύστημα:

Σπάνιες: Αλλεργική ρινίτιδα, εμφάνιση αντιπυρηνικών αντισωμάτων με ασυνήθιστα κλινικά συμπτώματα όπως το σύνδρομο του λύκου, τα οποία απομακρύνονται μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Σπάνιες: Λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία.

Πολύ σπάνιες: Ακοκκιοκυτταραιμία.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Όχι συχνές: Διαταραχές του ύπνου, κατάθλιψη.

Σπάνιες: Εφιάλτες, ψευδαισθήσεις.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Συχνές: Υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, ανισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών (ιδιαίτερα υποκαλιαιμία και υπονατρίααιμία, καθώς επίσης και υπομαγνησιαίμια και υπερασβεστιαίμια και υποχλωριαίμια).

Όχι συχνές: Απώλεια της όρεξης.

Πολύ σπάνιες: Μεταβολική αλκάλωση.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: Ζάλη*, κεφαλαλγία*.

Σπάνιες: Συγκοπή.

Οφθαλμικές διαταραχές:

Σπάνιες: Μειωμένη ροή δακρύων (να λαμβάνεται υπόψη εάν ο ασθενής χρησιμοποιεί φακούς επαφής), θολή όραση.

Πολύ σπάνιες: Επιπεφυκίτιδα.

Μη γνωστές: Αποκόλληση του χοριοειδούς.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Σπάνιες: Διαταραχές της ακοής.

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές: Βραδυκαρδία, διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: Ψυχρά ή μουδιασμένα άκρα, υπόταση, σύνδρομο Raynaud και επιδείνωση της προϋπάρχουσας διαλείπουσας χωλότητας.

Όχι συχνές: Ορθοστατική υπόταση.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Όχι συχνές: Βρογχόσπασμος σε ασθενείς με ιστορικό βρογχικού άσθματος ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Σπάνιες: Αλλεργική ρινίτιδα.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Συχνές: Ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα.

Όχι συχνές: Κοιλιακό άλγος, παγκρεατίτιδα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Σπάνιες: Ηπατίτιδα, ίκτερος.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Σπάνιες: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κνησμός, έξαψη, εξάνθημα, φωτοδερματίτιδα, πορφύρα, κνίδωση).

Πολύ σπάνιες: Οι β-αναστολείς μπορεί να πυροδοτήσουν την ψωρίαση, καθώς επίσης και να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν την ψωρίαση, με εξάνθημα, αλωπεκία, δερματικό ερυθρηματώδη λύκο.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Όχι συχνές: Μυϊκή αδυναμία και κράμπες.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Σπάνιες: Στυτική δυσλειτουργία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: Κόπωση*.

Όχι συχνές: Εξασθένηση.

Πολύ σπάνιες: Πόνος στο στήθος.

Εξετάσεις:

Συχνές: Αύξηση των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης, γλυκοζουρία.

Όχι συχνές: Αύξηση της αμυλάσης, αναστρέψιμες αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού και της ουρίας.

Σπάνιες: Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ASAT, ALAT).

*Αυτά τα φαινόμενα εμφανίζονται ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας. Γενικά αποτελούν μικρής φύσης και συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε 1-2 εβδομάδες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη 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 Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, Χολαργός 155 62, Τηλέφωνο: 213 2040 000, Φαξ: +30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν βραδυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμο, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, υπογλυκαιμία και διαταραχές της αγωγιμότητας στο ΗΚΓ. Υπάρχει ευρεία διατομική διαφοροποίηση στην ευαισθησία σε μία εφάπαξ χορήγησης υψηλής δόσης βισοπρολόλης. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι πιθανώς περισσότερο ευαίσθητοι. Η βραδυκαρδία που προκαλείται από υπερδοσολογία αντιμετωπίζεται με ατροπίνη (1-2 mg ενδοφλεβίως), ισοπρεναλίνη ή έναν κατάλληλο προσωρινό βηματοδότη. Η αρτηριακή πίεση αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών και όταν απαιτείται με τη χορήγηση κατεχολαμινών που δρουν αγγειοσυσταλτικά. Ο βρογχόσπασμος μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεοφυλλίνη, παράγωγα θεοφυλλίνης ή β-αγωνιστές. Σε σύντομο χρονικό διάστημα (0-2 ώρες) από την υπερδοσολογία, μπορεί να χορηγηθεί στον ασθενή ενεργός άνθρακας, ενώ επίσης αν κριθεί απαραίτητο μπορεί να πραγματοποιηθεί πλύση στομάχου. Ο καρδιακός ρυθμός, η αρτηριακή πίεση, η ισορροπία των ηλεκτρολυτών και το σάκχαρο του αίματος πρέπει να παρακολουθούνται. Με την αιμοκάθαρση, η απέκκριση της Βισοπρολόλης δεν αυξάνεται σημαντικά.

Η κλινική εικόνα της οξείας ή της χρόνιας υπερδοσολογίας από υδροχλωροθειαζίδη χαρακτηρίζεται από την έκταση της απώλειας των υγρών και των ηλεκτρολυτών. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα είναι ζάλη, ναυτία, υπνηλία, υποογκαιμία, υπόταση, υποκαλιαίμια.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης στην αποβολή της υδροχλωροθειαζίδης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Επιλεκτικός β-παράγοντας αποκλεισμού και θειαζιδικό διουρητικό

Κωδικός ATC: C07BB07

Βισοπρολόλη

Η βισοπρολόλη είναι ένας β-αποκλειστής, ο οποίος κατέχει κεντρική θέση λόγω της λιποφιλικότητας και της υδροφιλικότητάς της. Η βισοπρολόλη είναι ένας ιδιαίτερα ισχυρός β1-καρδιοεκλεκτικός αποκλειστής και έχει είτε ενδογενή συμπαθομιμητική είτε κλινικώς σχετική σταθεροποιητική μεμβρανική δράση. Η βισοπρολόλη μειώνει την απόκριση στο συμπαθοαδρενεργικό αποτέλεσμα μέσω του αποκλεισμού των καρδιακών β-υποδοχέων. Αυτό οδηγεί σε μείωση του καρδιακού ρυθμού και της συσταλτικότητας και έτσι, μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου στο μυοκάρδιο.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα παράγωγο της βενζοθειαδιαζίνης που προκαλεί πρωτίστως μεγαλύτερη απέκκριση ηλεκτρολυτών και δευτερευόντως αυξάνει τη ροή των ούρων μέσω του οσμωτικά δεσμευμένου νερού. Η υδροχλωροθειαζίδη αναστέλλει κυρίως την επαναρρόφηση του νατρίου στο άπω σωληνάριο, από όπου ένα μέγιστο της τάξεως του 15% του σπειραματικού διηθημένου νατρίου μπορεί να απεκκριθεί. Ο ρυθμός που αποβάλλεται το χλώριο είναι περίπου ίδιο με αυτόν του νατρίου.

Μέσω της υδροχλωροθειαζίδης αυξάνεται επίσης η απέκκριση του καλίου, η οποία πραγματοποιείται κυρίως από την έκκριση του καλίου στο άπω σωληνάριο και το σωλήνα συλλογής (αυξημένη ανταλλαγή ιόντων νατρίου και καλίου). Με την οξειδωση ή την αλκάλωση, δεν επηρεάζεται σημαντικά η νατριουρητική και η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης.

Ο ρυθμός πειραματικής διήθησης μειώνεται αρχικά σε μικρό βαθμό. Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με υδροχλωροθειαζίδη μειώνεται η απέκκριση του ασβεστίου από τους νεφρούς και μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία. Η υδροχλωροθειαζίδη έχει χαλαρωτική δράση στον αγγειακό λείο μυ, μειώνοντας έτσι την ολική περιφερική αντίσταση.

Σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml /min και /ή κρεατινίνη ορού μεγαλύτερη από 1,8 mg /100 ml), η υδροχλωροθειαζίδη είναι πρακτικά αναποτελεσματική. Σε ασθενείς με νεφρικό και ADH-ευαίσθητο διαβήτη, η υδροχλωροθειαζίδη λειτουργεί ως αντιδιουρητικό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Βισοπρολόλη

Η βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων της Βισοπρολόλης είναι περίπου 90%. Μετά τη χορήγησή της, η Βισοπρολόλη απορροφάται σχεδόν αποκλειστικά (>90%) από το γαστρεντερικό σωλήνα. Σε συνδυασμό με το πολύ χαμηλό φαινόμενο πρώτης διόδου στο ήπαρ (<10%), αυτό οδηγεί σε υψηλή βιοδιαθεσιμότητα της τάξεως του 88%. Η Βισοπρολόλη μπορεί να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια νηστείας, καθώς και στο πρωινό, χωρίς να αλλάζει η απορρόφηση ή η βιοδιαθεσιμότητά της. Η Βισοπρολόλη είναι σε ποσοστό περίπου 30% δεσμευμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η φαρμακοκινητική της Βισοπρολόλης δεν επηρεάζεται από τις παθοφυσιολογικές αλλαγές των πρωτεϊνών του πλάσματος, π.χ. όπως η α1-γλυκοπρωτεΐνη. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα συνήθως μετριοούνται 1-3 ώρες μετά τη χορήγηση. Ως ουσία με μέτρια λιποφιλία, η βισοπρολόλη εμφανίζει μέσο όγκο κατανομής 226 ± 11 l (μέση \pm SEM) με χαμηλή σύνδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η Βισοπρολόλη αποβάλλεται από το σώμα μέσω δύο ταυτόχρονων οδών απέκκρισης: το 50% μεταβολίζεται από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες οι οποίοι στη συνέχεια αποβάλλονται από τους νεφρούς. Το υπόλοιπο 50% αποβάλλεται από τους νεφρούς σε μη μεταβολισμένη μορφή. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βισοπρολόλης στο πλάσμα είναι 10-12 ώρες. Λαμβάνοντας υπόψη τη C_{max} και το AUC της Βισοπρολόλης στη σταθερή κατάσταση, παρατηρείται βιοϊσοδυναμία μεταξύ των συνδυαστικών μορφών της υδροχλωροθειαζίδης και των μονο-μορφών.

Υδροχλωροθειαζίδη

Μετά την από του στόματος χορήγηση, περίπου το 80% της Υδροχλωροθειαζίδης απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η συστηματική διαθεσιμότητα είναι $71 \pm 15\%$. Η σύνδεση της υδροχλωροθειαζίδης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 64%, ο σχετικός όγκος κατανομής είναι 0,5 - 1,1 l / kg. Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται αμετάβλητη από τους νεφρούς σε υγιή άτομα σε ποσοστό έως και μεγαλύτερο του 95%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 2,5 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα συνήθως μετριοούνται μετά από 2 έως 5 ώρες. Ο χρόνος αυτός αυξάνεται σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου περίπου στις 20 ώρες.

Το διουρητικό αποτέλεσμα εμφανίζεται μέσα σε 1- 2 ώρες, εξαρτάται από τη δόση και διατηρείται για 10-12 ώρες. Η αντιυπερτασική δράση διαρκεί έως και 24 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι συμβατικές προκλινικές μελέτες τοξικότητας (χρόνια τοξικότητα, μεταλλαξιγένεση, γονιδιοτοξικότητα ή καρκινογένεση) για τη βισοπρολόλη και την υδροχλωροθειαζίδη δεν έχουν αποκαλύψει την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στους ανθρώπους. Όπως και σε άλλους β-

αποκλειστές, η βισοπρολόλη προκάλεσε σε μελέτες που έγιναν σε ζώα μητρική (μειωμένη πρόσληψη τροφής και μειωμένο σωματικό βάρος) και τοξικότητα για το έμβρυο/κύημα (αυξημένη συχνότητα εμφάνισης απορροφήσεων, μειωμένο βάρος γέννησης των νεογνών, καθυστερημένη σωματική ανάπτυξη μέχρι το τέλος της γαλουχίας) σε υψηλές δόσεις.

Ωστόσο, η βισοπρολόλη και η υδροχλωροθειαζίδη δεν παρατηρήθηκε να είναι τερατογόνες. Η συνδυαστική χορήγηση των δύο συστατικών δεν ανέδειξε αυξημένη τοξικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Theracor Plus (5+12,5) mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πυρήνας δισκίου:

Silica, colloidal anhydrous

Magnesium stearate

Cellulose microcrystalline (Type 101)

Maize starch

Calcium phosphate dibasic anhydrous

Επικάλυψη:

Macrogol (Type 400)

Titanium dioxide

Hypromellose

Theracor Plus (10+25) mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πυρήνας δισκίου:

Silica, colloidal anhydrous

Magnesium stearate

Cellulose microcrystalline (type 101)

Maize starch

Calcium phosphate dibasic anhydrous

Επικάλυψη:

Ferric oxide (Iron oxide yellow)

Macrogol (Type 400)

Titanium dioxide

Hypromellose

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία συσκευάζονται σε διαφανείς κυψέλες PVC/PVDC/Aluminum.

Μεγέθη συσκευασίας: 30, 60, 90 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ Α.Β.Ε.Ε.

14^ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών – Λαμίας 1

145 64 Κηφισιά

Τηλ.: 210 8072512

Fax: 210 8078907

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

THERACOR PLUS (5+12,5) mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο:
106130/17/10-04-2019.

THERACOR PLUS (10+25) mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο:
106126/17/10-04-2019.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10-04-2019.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ