

**GLOPIR®**  
Prolonged release tablets 20mg

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ  
(SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)**

---

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**GLOPIR** 20mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.  
Νιφεδιπίνη 20mg.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

20mg νιφεδιπίνη. Για έκδοχα, βλ. 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις**

- Θεραπεία στεφανιαίας νόσου (ανεπαρκής παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο).
- Χρόνια σταθερή στηθάγχη (στηθάγχη προσπαθείας).
- Θεραπεία της υπέρτασης.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η δοσολογία αυξάνεται προοδευτικά ανάλογα με το βαθμό βαρύτητας της νόσου και την ανταπόκριση του ασθενή στο φάρμακο.

Η δοσολογία αυξάνεται προοδευτικά ανάλογα με την εκάστοτε κλινική εικόνα. Σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, συνιστάται συχνή παρακολούθηση και στις σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να καταστεί απαραίτητη η μείωση της δοσολογίας. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστώνται οι μορφές άμεσης αποδέσμευσης νιφεδιπίνης.

Για τη θεραπεία ασθενών με ηπιότερες μορφές καρδιαγγειακής πάθησης, ιδιαίτερα δε, για ασθενείς που, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της πάθησής τους, ανταποκρίνονται ιδιαίτερα έντονα στη νιφεδιπίνη, συνιστάται η έναρξη της αγωγής με μορφές άμεσης αποδέσμευσης.

Η τιτλοποίηση της δοσολογίας ενδείκνυται σε υπερτασικούς με σοβαρή καρδιαγγειακή πάθηση και σε ασθενείς μικρότερου σωματικού βάρους ή υπό ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, όπου είναι πιθανή η υπερβολική ανταπόκριση στη νιφεδιπίνη. Επιπλέον, οι ασθενείς στους οποίους δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από νιφεδιπίνη καθιστούν μια ακριβέστερη ρύθμιση της δόσης απαραίτητη, θα πρέπει να σταθεροποιούνται κατά περίπτωση πρώτα με νιφεδιπίνη καψάκια 5mg.

Σε εφάπαξ δόση 20mg το μεσοδιάστημα των δόσεων είναι περίπου 12 ώρες και δεν πρέπει να είναι μικρότερο των 4 ωρών.

Η νιφεδιπίνη λαμβάνεται, ανεξάρτητα από τα γεύματα αμάσητη με λίγο υγρό. Ταυτόχρονη λήψη φαγητού επιβραδύνει, αλλά δεν μειώνει την απορρόφηση.

### Στεφανιαία νόσος

#### Χρόνια σταθερή στηθάγχη (στηθάγχη προσπαθείας)

Η συνήθης δοσολογία είναι: 1 δισκίο retard 20mg, 2 φορές ημερησίως (2 X 20mg ημερησίως).

Αν απαιτηθούν υψηλότερες δόσεις, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά, ως τη δόση των 80mg: 2 δισκία retard 20mg, 2 φορές ημερησίως (2 X 40mg ημερησίως).

Αν στη θεραπεία της στηθάγχης μετά από 14 ημέρες θεραπείας με δισκία **GLOPIR Retard** δεν έχουμε ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα, πρέπει να γίνεται μετάβαση σε μορφές άμεσης αποδέσμευσης.

### Υπέρταση

Η συνήθης δοσολογία είναι: 1 δισκίο retard 20mg, 2 φορές ημερησίως (2 X 20mg ημερησίως).

Αν απαιτηθούν υψηλότερες δόσεις, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά, ως τη δόση των 80mg: 2 δισκία retard 20mg, 2 φορές ημερησίως (2 X 40mg ημερησίως).

Δεν υπάρχει μέχρι στιγμής πληροφόρηση που να αποδεικνύει ότι οι υπερτασικοί ασθενείς που ρυθμίζονται με νιφεδιπίνη βραδείας αποδέσμευσης μπορούν να μεταφερθούν σε θεραπεία με νιφεδιπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης (CR). Πάντως αν είναι απαραίτητη η μη συνέχιση θεραπείας με νιφεδιπίνη, η κλινική πρακτική συνιστά ότι η δοσολογία πρέπει να μειώνεται προοδευτικά κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση.

### Παιδιά

Δεν συνιστάται για χρήση στα παιδιά.

### Διάρκεια θεραπείας

Τη διάρκεια θεραπείας θα την καθορίσει ο θεράπων ιατρός. Λόγω της αντισπασμικής και αντιυπερτασικής δράσης, η νιφεδιπίνη θα πρέπει να διακόπτεται σταδιακά, ειδικά αν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη νιφεδιπίνη ή άλλες διυδροπυριδίνες ή στα έκδοχα του προϊόντος, υπόταση, ιδιαίτερα όταν η πίεση του αίματος είναι εξαιρετικά χαμηλή (υπόταση: συστολική πίεση κάτω των 90mmHg). Η νιφεδιπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί επί καρδιοκυκλοφοριακού shock.

Η νιφεδιπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε όλη τη διάρκεια της κύησης και γαλουχίας.

Η νιφεδιπίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασταθή στηθάγχη, κλινικά σημαντική αορτική στένωση, στο πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμπεριλαμβανομένου του χρονικού διαστήματος του ενός μηνός μετά το έμφραγμα και σε δευτερογενή πρόληψη εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η νιφεδιπίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με πορφυρία.

Η νιφεδιπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη, διότι λόγω ενζυμικής επαγωγής δεν επιτυγχάνονται ικανοποιητικά επίπεδα νιφεδιπίνης στο πλάσμα.

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

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρού βαθμού στένωση αορτής.

Η χορήγηση νιφεδιπίνης σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να απαιτήσει προσαρμογή της αγωγής.

Κατά την έναρξη της θεραπείας με νιφεδιπίνη, όταν διακόπτονται οι β-αναστολείς, η διακοπή πρέπει να γίνεται σταδιακά.

Προσοχή πρέπει να δίνεται σε εγκύους γυναίκες (βλ. κεφ. 4.3), όταν η νιφεδιπίνη χορηγείται σε συνδυασμό με ενδοφλέβιο θειϊκό μαγνήσιο.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με κακοήγη υπέρταση, και με ολιγαίμια επιβάλλεται προσοχή διότι μπορεί να προκύψει, λόγω αγγειοδιαστολής, έντονη πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Η θεραπεία με νιφεδιπίνη άμεσης αποδέσμευσης (καψάκια), μπορεί να προκαλέσει μια εκσεσημασμένη πτώση της αρτηριακής πίεσης, συνοδευόμενη από αντανακλαστική ταχυκαρδία, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Υπάρχει κάποια ανησυχία που σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα κατά τη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου ιδιαίτερα με υψηλές δόσεις.

Όπως συμβαίνει και με άλλες αγγειοδραστικές ουσίες, σπανίως μπορεί να παρουσιασθούν στηθαγχικές κρίσεις κατά την έναρξη της θεραπείας με νιφεδιπίνη. Η εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου έχει περιγραφεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Πάντως, δεν είναι δυνατή η διευκρίνιση, αν ήταν αποτέλεσμα της φυσιολογικής πορείας της υποκείμενης νόσου ή όχι.

Εάν κατά τη χορήγηση παρουσιασθεί ισχαιμικός πόνος ή υπάρξει επιδείνωση στηθάγχης πρέπει να αναθεωρείται ή να διακόπτεται η θεραπεία με νιφεδιπίνη.

Όταν ο ασθενής εμφανίζει διάρροια μεταβάλλεται η θεραπευτική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων**

##### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Σε σύγχρονη χορήγηση νιφεδιπίνης και αντιυπερτασικών μπορεί να έχουμε μεγαλύτερη πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Επί ταυτόχρονης χορήγησης νιφεδιπίνης και β-αναστολέων ενδείκνυται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών, διότι μπορεί να εμφανιστεί εντονότερη υπόταση. Με β-αναστολείς και άλλα κατασταλτικά του μυοκαρδίου επιτείνεται η αρνητική ινότροπος δράση της. Οι β-αναστολείς επίσης ενισχύουν την υποτασική της δράση. Επίσης αναφέρθηκε η εμφάνιση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας.

Η νιφεδιπίνη μεταβολίζεται μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P450 3A4, που βρίσκεται τόσο στον εντερικό βλενογόνο, όσο και στο ήπαρ. Φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρεμποδίζουν ή επάγουν το ενζυμικό αυτό σύστημα, μπορούν να μεταβάλλουν την πρώτη δίοδο (μετά την από του στόματος χορήγηση) ή την κάθαρση της νιφεδιπίνης.

##### Διγοξίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση νιφεδιπίνης και διγοξίνης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της κάθαρσης της διγοξίνης και ως επακόλουθο να επέλθει μια αύξηση των επιπέδων διγοξίνης στο πλάσμα. Επομένως, ο ασθενής πρέπει να ελέγχεται για συμπτώματα δακτυλιδισμού προληπτικά, και εάν είναι απαραίτητο, η δόση της δακτυλίτιδας να μειωθεί λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα δακτυλίτιδας του πλάσματος.

#### Φαινυτοΐνη

Η φαινυτοΐνη επάγει το κυτόχρωμα P450 3A4. Όταν γίνεται συγχορήγηση με φαινυτοΐνη, η βιοδιαθεσιμότητα της νιφεδιπίνης μειώνεται και έτσι υπάρχει μείωση της αποτελεσματικότητας. Όταν τα δύο φάρμακα συγχορηγούνται, η κλινική ανταπόκριση στη νιφεδιπίνη πρέπει να παρακολουθείται και εάν είναι αναγκαίο, μια αύξηση της δόσης της νιφεδιπίνης πρέπει να ληφθεί υπόψη. Αν η δόση της νιφεδιπίνης αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση των φαρμάκων, μια μείωση της δόσης της νιφεδιπίνης πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν η θεραπεία με φαινυτοΐνη διακόπτεται.

#### Κινιδίνη

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις όπου η νιφεδιπίνη και η κινιδίνη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα, διαπιστώθηκε μείωση των επιπέδων κινιδίνης στο πλάσμα ή μια σαφής αύξηση των επιπέδων κινιδίνης στο πλάσμα μετά τη διακοπή της νιφεδιπίνης. Για το λόγο αυτό, όταν η νιφεδιπίνη χορηγείται επιπλέον ή όταν διακόπτεται, συνιστάται έλεγχος των συγκεντρώσεων κινιδίνης και εάν είναι απαραίτητο, αναπροσαρμογή της δόσης. Έχουν αναφερθεί αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος της νιφεδιπίνης κατά τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων, ενώ σε άλλες αναφορές δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στη φαρμακοκινητική της νιφεδιπίνης. Συνεπώς, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, όταν προστίθεται κινιδίνη, σε υπάρχουσα θεραπεία με νιφεδιπίνη. Αν κριθεί απαραίτητο, η δόση της νιφεδιπίνης θα πρέπει να μειωθεί.

#### Quinupristin/Dalfopristin

Ταυτόχρονη χορήγηση Quinupristin/Dalfopristin και νιφεδιπίνης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα πλάσματος νιφεδιπίνης. Κατά τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων, η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται και αν είναι αναγκαίο μια μείωση της δόσης της νιφεδιπίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

#### Σιμετιδίνη

Λόγω της αναστολής της στο κυτόχρωμα P450 3A4, η σιμετιδίνη αυξάνει τα επίπεδα νιφεδιπίνης στο πλάσμα και μπορεί να ενισχύσει το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

#### Ριφαμπικίνη

Η ριφαμπικίνη επιταχύνει το μεταβολισμό της νιφεδιπίνης με ενζυμική επαγωγή. Αυτό έχει ως συνέπεια τη μείωση της αποτελεσματικότητας της νιφεδιπίνης. Για το λόγο αυτό, ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων αντενδείκνυται.

#### Διλτιαζέμη

Η διλτιαζέμη μειώνει την κάθαρση της νιφεδιπίνης. Η ταυτόχρονη χορήγηση των δύο φαρμάκων πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή και μπορεί να χρειασθεί μείωση της δοσολογίας της νιφεδιπίνης.

#### Φαιντανύλη

Σοβαρού βαθμού υπόταση και ανάγκη χορήγησης υγρών παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήτο ταυτόχρονα νιφεδιπίνη και φαιντανύλη (για αναισθησία). Δεν μπορεί να αποκλεισθεί η αλληλεπίδραση με άλλα ναρκωτικά αναλγητικά.

### Χυμός grapefruit

Ο χυμός grapefruit αναστέλλει το σύστημα του κυτοχρώματος P450 3A4. Χορήγηση νιφεδιπίνης μαζί με χυμό grapefruit επιφέρει συνεχώς αυξημένα επίπεδα πλάσματος νιφεδιπίνης, λόγω της αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου. Ως αποτέλεσμα, το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα μπορεί να ενισχυθεί. Γι' αυτό, να μην χορηγείται νιφεδιπίνη ταυτόχρονα με χυμό grapefruit.

### Σιζαπρίδη

Ταυτόχρονη χορήγηση σιζαπρίδης και νιφεδιπίνης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος νιφεδιπίνης. Κατά τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων, η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρατηρείται, και αν κριθεί απαραίτητο, η δόση της νιφεδιπίνης πρέπει να μειωθεί.

### Θεωρητικώς δυνητικές αλληλεπιδράσεις

#### Ερυθρομυκίνη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ της νιφεδιπίνης και της ερυθρομυκίνης. Η ερυθρομυκίνη είναι γνωστό ότι αναστέλλει το μεταβολισμό άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4. Συνεπώς η δυνατότητα αύξησης των συγκεντρώσεων πλάσματος της νιφεδιπίνης κατά τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

#### Φλουοξετίνη

Μια κλινική μελέτη που να διερευνά την δυνητική αλληλεπίδραση φαρμάκων μεταξύ της νιφεδιπίνης και της φλουοξετίνης δεν έχει ακόμα διενεργηθεί. Η φλουοξετίνη έχει δείξει να αναστέλλει in-vitro, τον δια μέσου κυτοχρώματος P450 3A4 μεταβολισμό της νιφεδιπίνης. Επομένως μια αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος της νιφεδιπίνης κατόπιν συγχορήγησης των δύο φαρμάκων δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Συνεπώς η δυνατότητα αύξησης των συγκεντρώσεων πλάσματος της κατά τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Όταν η φλουοξετίνη χορηγείται μαζί με νιφεδιπίνη, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται και αν είναι απαραίτητο θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μια μείωση στη δόση της νιφεδιπίνης.

#### Κετοκοναζόλη, ιπρακοναζόλη, φλουκοναζόλη

Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης, που να διερευνά τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη νιφεδιπίνη, την κετοκοναζόλη, την ιπρακοναζόλη και τη φλουκοναζόλη. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής, είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το σύστημα του κυτοχρώματος P450 3A4. Όταν χορηγούνται από του στόματος μαζί με νιφεδιπίνη, δε μπορεί να αποκλεισθεί σημαντική αύξηση στη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της νιφεδιπίνης, λόγω μειωμένου μεταβολισμού πρώτης δόδου. Κατά τη συγχορήγηση η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται και αν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να μειωθεί η δόση της νιφεδιπίνης.

#### Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Amprenavir

Μια κλινική μελέτη που να διερευνά την δυνητική αλληλεπίδραση μεταξύ της νιφεδιπίνης και των Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir ή Amprenavir, δεν έχει ακόμα διενεργηθεί. Φάρμακα της ομάδας αυτής, είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το σύστημα του κυτοχρώματος P450 3A4. Επιπρόσθετα, τα Indinavir και Ritonavir έχουν δείξει ότι αναστέλλουν τον δια μέσου κυτοχρώματος P450 3A4 μεταβολισμό της νιφεδιπίνης. Όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με νιφεδιπίνη, μια σημαντική αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος της νιφεδιπίνης, λόγω μειωμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου και μειωμένη απομάκρυνση, δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Κατά τη συγχορήγηση, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται και αν είναι απαραίτητο μια μείωση στη δόση της νιφεδιπίνης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

#### Νεφαζοδόνη

Μια κλινική μελέτη που να διερευνά την δυνητική αλληλεπίδραση μεταξύ της νιφεδιπίνης και της νεφαζοδόνης, δεν έχει ακόμα διενεργηθεί. Η νεφαζοδόνη, είναι γνωστό ότι αναστέλλει τον δια κυτοχρώματος P450 3A4 μεταβολισμό άλλων φαρμάκων. Επομένως μια αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος της νιφεδιπίνης μετά από συγχορήγηση και των δύο φαρμάκων δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Όταν η νεφαζοδόνη χορηγείται μαζί με τη νιφεδιπίνη, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται και αν είναι απαραίτητο μια μείωση στη δόση της νιφεδιπίνης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

#### Tacrolimus

Το tacrolimus έχει αποδειχθεί ότι μεταβολίζεται μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P450 3A4. Πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία δείχνουν ότι η δόση tacrolimus που χορηγείται ταυτόχρονα με νιφεδιπίνη μπορεί να μειωθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Κατά τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων, οι συγκεντρώσεις πλάσματος του tacrolimus πρέπει να παρακολουθούνται και αν κριθεί απαραίτητο η δόση του tacrolimus να μειωθεί.

#### Καρβαμαζεπίνη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης που να διερευνούν το δυνητικό αλληλεπίδρασης μεταξύ της νιφεδιπίνης και της καρβαμαζεπίνης. Καθώς η καρβαμαζεπίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος της νιμοδιπίνης, που είναι παρόμοιας δομής ανταγωνιστής ασβεστίου, λόγω ενζυμικής επαγωγής, μια μείωση στα επίπεδα πλάσματος της νιφεδιπίνης και επομένως μια μείωση της αποτελεσματικότητας δεν θα πρέπει να αποκλεισθεί.

#### Φαινοβαρβιτόνη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης που να διερευνούν το δυνητικό αλληλεπίδρασης μεταξύ της νιφεδιπίνης και της φαινοβαρβιτόνης. Καθώς η φαινοβαρβιτόνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος της νιμοδιπίνης, που είναι παρόμοιας δομής ανταγωνιστής ασβεστίου, λόγω ενζυμικής επαγωγής, μια μείωση στα επίπεδα πλάσματος της νιφεδιπίνης και επομένως μια μείωση της αποτελεσματικότητας δεν θα πρέπει να αποκλεισθεί.

### Βαλπροϊκό οξύ

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης που να διερευνούν το δυνητικό αλληλεπίδρασης μεταξύ της νιφεδιπίνης και του βαλπροϊκού οξέος. Καθώς το βαλπροϊκό οξύ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος της νιμοδιπίνης, που είναι παρόμοιας δομής ανταγωνιστής ασβεστίου, λόγω ενζυμικής επαγωγής, μια αύξηση στα επίπεδα πλάσματος της νιφεδιπίνης και επομένως μια αύξηση της αποτελεσματικότητας δεν θα πρέπει να αποκλεισθεί.

### Αλληλεπιδράσεις που αποδείχθηκε ότι δεν υπάρχουν

Ajmalin, Βεναζεπρίλη, Debrisoquine, Δοξασοζίνη, Irbersartan, Ομεπραζόλη, Orlistat, Παντοπραζόλη, Ρανιτιδίνη, Rosiglitazone, Talinolol, Triamterene, Hydrochlorothiazide  
Ταυτόχρονη χορήγηση νιφεδιπίνης και των ανωτέρω φαρμάκων δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της νιφεδιπίνης.

### Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Ταυτόχρονη χορήγηση νιφεδιπίνης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος 100mg δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της νιφεδιπίνης. Συγχορήγηση νιφεδιπίνης δεν μεταβάλλει την επίδραση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος 100mg στη συσσώρευση αιμοπεταλίων και στο χρόνο πήξης.

### Candesartan Cilexetil

Ταυτόχρονη χορήγηση νιφεδιπίνης και candesartan cilexetil δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική κανενός από τα δύο φάρμακα.

### Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Υπόταση από νευρομυϊκό αποκλεισμό παρατηρήθηκε όταν η νιφεδιπίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με θειϊκό μαγνήσιο παρεντερικά.

Η νιφεδιπίνη μπορεί να αυξήσει ψευδώς τις φασματοφωτομετρικές τιμές του βανιλυλοαμυγδαλικού οξέος στα ούρα. Ωστόσο οι μετρήσεις με HPLC δεν επηρεάζονται.

### Επίδραση στα αιμοπετάλια

Η νιφεδιπίνη μειώνει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων in vitro. Περιορισμένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει μια μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και αύξηση του χρόνου πήξης σε μερικούς ασθενείς. Αυτό φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα της αναστολής της μεταφοράς ασβεστίου δια της μεμβράνης των αιμοπεταλίων.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

**Κύηση:** η χορήγηση της νιφεδιπίνης κατά την κύηση αντενδείκνυται.

Έχει παρατηρηθεί τερατογόνος επίδραση σε αρουραίους και κουνέλια, συμπεριλαμβανομένων ανωμαλιών των φαλάγγων των δακτύλων. Οι ανωμαλίες των δακτύλων πιθανόν να οφείλονται σε διαταραχές αιματώσεως της μήτρας.

Η χορήγηση νιφεδιπίνης έχει συσχετισθεί με μια ποικιλία εμβρυοτοξικών και πλακουντοτοξικών επιδράσεων (σε κουνέλια, ποντίκια αρουραίου), μικρών πλακούντων, και ατελή ανάπτυξη χοριακών λαχνών (σε πιθήκους), εμβρυϊκών θανάτων (σε κουνέλια, ποντίκια, αρουραίου), παρατεταμένη εγκυμοσύνη/μειωμένη επιβίωση νεογνών (σε αρουραίους, ενώ δεν έχει εκτιμηθεί σε άλλα είδη).

Σε έγκυους πιθήκους, δοσολογία 2/3 και διπλάσιας της μέγιστης συνιστώμενης στους ανθρώπους, είχε σαν αποτέλεσμα μικρούς πλακούντες και υπανάπτυξη χοριακών λαχνών. Σε αρουραίους που χορηγήθηκε δόση 3 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη στους ανθρώπους, είχε σαν αποτέλεσμα την παράταση της εγκυμοσύνης.

Οι δόσεις που σχετίζονται με τερατογένεση και εμβρυοτοξικότητα στα ζώα, ήταν τοξικές όταν χορηγήθηκαν σε δοσολογία 3 ως 10 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη στους ανθρώπους (αύξηση της απορρόφησης της οδοντίνης και της οστέινης ουσίας του οδόντος, μειωμένο βάρος του εμβρύου, αύξηση αιθμού θανάτων, μειωμένη επιβίωση νεογνών).

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες.

**Γαλουχία:** η νιφεδιπίνη διαπερνά το μητρικό γάλα. Καθώς δεν υπάρχει εμπειρία για πιθανές επιδράσεις σε νεογνά, αν κρίνεται ότι, κατά τη διάρκεια του θηλασμού, είναι απαραίτητη η θεραπεία με νιφεδιπίνη, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται.

**Γονιμότητα:** σε μεμονωμένες περιπτώσεις in vitro γονιμοποίησης, η νιφεδιπίνη συνδέθηκε με αναστρέψιμες βιοχημικές αλλαγές στο τμήμα των σπερματοζωαρίων που μπορεί να καταλήγει σε ελαττωματική σπερματική λειτουργία. Σε άνδρες με συνεχόμενες ανεπιτυχείς προσπάθειες γονιμοποίησης, η θεραπεία με νιφεδιπίνη θα πρέπει να θεωρηθεί σαν πιθανή αιτία στην περίπτωση που δεν υπάρχει άλλη εξήγηση.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Λόγω των διαφορετικών αντιδράσεων από άτομο σε άτομο, μπορεί να επηρεασθεί η ικανότητα ενεργού συμμετοχής στην οδική κυκλοφορία ή το χειρισμό μηχανημάτων. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, την αλλαγή σκευάσματος και λόγω συνεργίας με το οινόπνευμα.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση τα στοιχεία κλινικών μελετών με νιφεδιπίνη άμεσης αποδέσμευσης, κατηγοριοποιημένες κατά CIOMS III ανά συχνότητα επίπτωσης, ανά οργανικό σύστημα και ορολογία COSTART (5η έκδοση, τροποπ. από Bayer) (n = 7243 ασθενείς, status 31.01.00).



### **Συχνές**

Συχνότητα επίπτωσης  $\geq 1\%$  και  $< 10\%$

Οργανισμός ως σύνολο: ασθένεια, οίδημα, κεφαλαλγία.

Καρδιαγγειακό σύστημα: περιφερικό οίδημα, αίσθημα παλμών, αγγειοδιαστολή.

Πεπτικό σύστημα: ναυτία.

Νευρικό σύστημα: ζάλη.

### **Μη συχνές**

Συχνότητα επίπτωσης  $\geq 0,1\%$  και  $< 1\%$

Οργανισμός ως σύνολο: κοιλιακό άλγος, θωρακικός πόνος, κακουχία, πόνος.

Καρδιαγγειακό σύστημα: υπόταση και ορθοστατική υπόταση, συγκοπτικά επεισόδια μετά την αρχική δόση λόγω μείωσης της αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία η οποία μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα στηθάγχης.

Πεπτικό σύστημα: διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, έμετος.

Νευρικό σύστημα: αϋπνία, νευρικότητα, παραισθησία, υπνηλία, ίλιγγος, τρόμος, μυρμηκίαση.

Αναπνευστικό σύστημα: δύσπνοια.

Δέρμα και δερματικοί σχηματισμοί: κνησμός, εξάνθημα, εφίδρωση, διαταραχές του δέρματος.

Ειδικά αισθητήρια: διαταραχές όρασης.

Μυοσκελετικό σύστημα: αρθραλγία, μυαλγία, επώδυνες μυϊκές συσπάσεις.

Ουροποιητικό σύστημα: νυκτουρία, πολυουρία, η οποία από ιατρικής πλευράς μπορεί να είναι επιθυμητή για τους υπερτασικούς.

### **Σπάνιες**

Συχνότητα επίπτωσης  $\geq 0,01\%$  και  $< 0,1\%$

Οργανισμός ως σύνολο: αλλεργική αντίδραση, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, διόγκωση κοιλίας, πυρετός.

Καρδιαγγειακό σύστημα: υπόταση.

Πεπτικό σύστημα: γαστρεντερικές διαταραχές, μετεωρισμός, αυξημένη γ-GT, διαταραγμένος έλεγχος ηπατικής λειτουργίας.

Νευρικό σύστημα: υπαισθησία.

Αιματικό & Λεμφικό σύστημα: πορφύρα.

Δέρμα και δερματικοί σχηματισμοί: κνίδωση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση τα στοιχεία Αυθορημάτων αναφορών, κατηγοριοποιημένες κατά CIOMS III ανά συχνότητα επίπτωσης, ανά οργανικό σύστημα και ορολογία COSTART & HARTS, υπολογισμένες σε έκθεση ασθενών (n = 1841 αναφορές, status 31.01.00).

### **Πολύ σπάνιες**

Συχνότητα επίπτωσης  $\leq 0.01\%$

Πεπτικό σύστημα: διαταραχές των ούλων (υπερπλασία ούλων) που μπορεί να επισυμβούν κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας και υποχωρούν τελείως μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Νευρικό σύστημα: διαταραχές ψυχισμού.

Αίμα και λεμφικό σύστημα: ακοκκιοκυτταραιμία.

Δέρμα και δερματικοί σχηματισμοί: αποφολιδωτική δερματίτιδα, γυναιομαστία σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας, η οποία όμως υποχωρεί μετά τη διακοπή του φαρμάκου, ερύθημα προσώπου και δέρματος με αίσθημα θερμότητας (ερύθημα, ερυθρομελαλγία) ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

Γεννητικό σύστημα: διαταραχές γενετήσιας δραστηριότητας.

Άλλες μορφές νιφεδιπίνης: αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.

Ειδικά αισθητήρια: εμβοές ώτων.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περιπτώσεις σοβαρής δηλητηρίασης με νιφεδιπίνη παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα συμπτώματα: σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία - βραδυκαρδία, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Διαταραχές της συνείδησης μέχρι σημείου εκδήλωσης κώματος, υπεργλυκαιμία, μεταβολική οξέωση, υποξία, καρδιογενές shock μετά πνευμονικού οιδήματος.

#### Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας στον άνθρωπο

Πρώτη θεραπευτική ενέργεια είναι η απαραίτητη αποβολή του φαρμάκου και η αποκατάσταση της λειτουργίας του κυκλοφοριακού.

Μετά την από του στόματος λήψη, ενδείκνυται σχολαστική πλύση στομάχου με ζωϊκό άνθρακα σε συνδυασμό με πλύση του λεπτού εντέρου, αν είναι απαραίτητο.

Σε περιπτώσεις δηλητηρίασης με νιφεδιπίνη βραδείας αποδέσμευσης, η απομάκρυνση πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πληρέστερη και να περιλαμβάνει και το λεπτό έντερο, για να εμποδιστεί η περαιτέρω απορρόφηση της δραστικής ουσίας που είναι διαφορετικά αναπόφευκτη.

Η αιμοδιύληση δεν εξυπηρετεί κάποιο σκοπό, επειδή η νιφεδιπίνη δεν είναι διαλυτή, συνιστάται όμως η πλασμαφαίρεση (υψηλή πρωτεϊνική δέσμευση, σχετικά μικρός όγκος κατανομής).

Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού με χαμηλή καρδιακή συχνότητα μπορούν να αντιμετωπισθούν συμπτωματικά με β-συμπαθομιμητικά και σε επικίνδυνες για τη ζωή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, που συνοδεύονται από βραδυκαρδία, μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία με προσωρινό βηματοδότη.

Η υπόταση ως επακόλουθο καρδιογενούς shock και αγγειοδιαστολής, μπορεί να αντιμετωπισθεί με ασβέστιο (10-20ml γλυκονικού ασβεστίου 10% χορηγούνται βραδέως ενδοφλεβίως και αν είναι απαραίτητο, επαναχορηγούνται). Σαν αποτέλεσμα το ασβέστιο του ορού μπορεί να φτάσει στα ανώτερα φυσιολογικά, μέχρι και ελαφρώς αυξημένα επίπεδα. Αν με τη χορήγηση ασβεστίου δεν επιτευχθεί ικανοποιητική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αγγειοσυσπαστικά συμπαθομιμητικά, όπως ντοπαμίνη, ή νοραδρεναλίνη μπορούν ακολούθως να χορηγηθούν. Η δοσολογία των φαρμάκων αυτών καθορίζεται από το αποτέλεσμα της δράσης τους.

Επιπλέον υγρά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή για την αποφυγή της πιθανότητας υπερφόρτωσης της καρδιάς. Σε εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας χορηγείται επιπρόσθετα δακτυλίτιδα ενδοφλεβίως.

Γενικά η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται και να λαμβάνεται υπόψη η συμπτωματολογία του ασθενούς. Ειδικό αντίδοτο δεν υπάρχει.

**Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθηνών: 2107793777.**

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες**

Κωδικός ATC: C08CA05

Η νιφεδιπίνη είναι μια ουσία που ανήκει στην κατηγορία των ανταγωνιστών ασβεστίου και συγκεκριμένα στις διυδροπυριδίνες. Η ουσία αυτή αναστέλλει την εισροή ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα του μυοκαρδίου και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Η νιφεδιπίνη δρα κυρίως στα κύτταρα του μυοκαρδίου και στα λεία μυϊκά κύτταρα των στεφανιαίων αρτηριών και των περιφερικών αγγείων.

Έχει τις ακόλουθες ιδιότητες:

**Καρδιακή προστασία**, δηλαδή προστασία από λειτουργικές και δομικές βλάβες της καρδιάς. Αυτό επιτυγχάνεται με τη σημαντική βελτίωση της προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο και την ταυτόχρονη πτώση των αναγκών σε οξυγόνο. Ο μηχανισμός δράσης συνίσταται στην ελάττωση της αντίστασης των στεφανιαίων αγγείων και του μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα την αύξηση της στεφανιαίας αιματώσεως και την ταυτόχρονη αρνητική ινότροπο δράση στο μυοκάρδιο.

Συνολικά προκύπτει ελάττωση της καταναλώσεως οξυγόνου από το μυοκάρδιο με ταυτόχρονη βελτίωση της αιματώσεως του και παρατηρείται εξειδικευμένη και αντικειμενικά αποδεδειγμένη αντιστηθαγγική ενέργεια μετά από του στόματος χορήγηση.

**Υποτασική δράση**, που σημαίνει ήπια, αλλά δραστική αποκατάσταση στο φυσιολογικό της υψηλής αρτηριακής πίεσης, ιδίως της οξείας υπερτάσεως, λόγω διευρύνσεως των περιφερικών αγγείων και μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων και βελτίωσης της λειτουργικότητας της καρδιάς.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση, η νιφεδιπίνη απορροφάται γρήγορα και σχεδόν απόλυτα. Η συστηματική κατανομή της, χορηγούμενη από το στόμα είναι 45-56% εξ' αιτίας του φαινομένου πρώτης διόδου. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και τον ορό επιτυγχάνονται μέσα σε 30-60 λεπτά στις συμβατικές μορφές (καψάκια), και μετά από 1,5 ως 4,2 ώρες στις retard μορφές. Η ταυτόχρονη λήψη τροφής καθυστερεί, αλλά δεν μειώνει την απορρόφηση.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος (C<sub>max</sub>) των δισκίων retard 20mg και τους αντίστοιχους χρόνους στους οποίους αυτές επιτεύχθηκαν (T<sub>max</sub>).

Δόση	C <sub>max</sub> (g/l)	T <sub>max</sub> (h)
20mg	26-77	1,5-4,2

### Κατανομή

Η ημιπερίοδος κατανομής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 5-6 λεπτά.

Η νιφεδιπίνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (λευκωματίνη) σε ποσοστό περίπου 95%.

### Βιομετατροπή

Η νιφεδιπίνη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως στο ήπαρ, μετά από του στόματος χορήγηση, κυρίως μέσω οξειδωτικών διαδικασιών. Οι μεταβολίτες είναι ανενεργοί. Η νιφεδιπίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών στη μορφή των μεταβολιτών και το υπόλοιπο 5-15%, μέσω των χοληφόρων στα κόπρανα. Ίχνη (κάτω από 0.1%) απεκκρίνεται ως αμιγής νιφεδιπίνη στα ούρα.

### Απομάκρυνση

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι ίσος με 1,7 ως 3,4 ώρες στα καψάκια νιφεδιπίνης και 6-11 ώρες στα δισκία retard λόγω καθυστερημένης απορρόφησης. Μετά από παρεντερική χορήγηση είναι περίπου 1,7 ώρες. Δεν έχουν παρατηρηθεί φαινόμενα συσσώρευσης μετά από μακροχρόνια θεραπεία με τη συνήθη δόση. Σε περιπτώσεις επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας, δεν έχουν διαπιστωθεί ουσιαστικές μεταβολές σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Σε περιπτώσεις επηρεασμένης ηπατικής λειτουργίας, ο χρόνος ημιζωής είναι σαφώς παρατεταμένος και η ολική κάθαρση μειωμένη. Μείωση της δοσολογίας μπορεί να είναι αναγκαία σε σοβαρές περιπτώσεις.

### 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

#### Οξεία τοξικότητα

Οξεία τοξικότητα έχει ερευνηθεί σε διάφορα είδη ζώων και τα μεμονωμένα αποτελέσματα αναφέρονται στον ακόλουθο πίνακα:

	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
	Από το στόμα	Ενδοφλέβια
ποντίκι	454 (401-572)*	4,2 (3,8-4,6)*
αρουραίος	1022 (950-1087)*	15,5 (13,7-17,5)*
κουνέλι	250-500	2-3
γάτα	100	0,5-8
σκύλος	> 250	2-3

\*95% confidence level

#### Υποξεία και υποχρόνια τοξικότητα

Ημερήσια δόση από το στόμα σε αρουραίους (50mg/kg βάρους σώματος) και σε σκύλους (100mg/kg βάρους σώματος) για περιόδους 13 και 4 εβδομάδων αντίστοιχα ήταν ανεκτές χωρίς τοξικές επιδράσεις.

Μετά από παρεντερική (i.v.) χορήγηση, οι σκύλοι ανέχθηκαν μέχρι 0,1mg/kg βάρους σώματος/ημέρα για 6 ημέρες χωρίς βλάβες. Ημερήσια ενδοφλέβια χορήγηση 2,5mg/kg βάρους σώματος σε ποντίκια για περίοδο 3 εβδομάδων ήταν επίσης ανεκτή χωρίς ενδείξεις βλάβης.

#### Χρόνια τοξικότητα

Οι σκύλοι ανέχθηκαν μέχρι 100mg/kg βάρους σώματος σαν ημερήσια δόση από του στόματος για ένα χρόνο χωρίς τοξική βλάβη. Σε ποντίκια τοξικές επιδράσεις εμφανίστηκαν σε συγκεντρώσεις άνω των 100ppm στην τροφή (περίπου 5-7mg/kg βάρους σώματος).

#### Καρκινογένεση

Μια μακροχρόνια μελέτη σε αρουραίους (2 χρόνια) δεν έδειξε καρκινογενετική επίδραση της νιφεδιπίνης.

#### Μεταλλαξιογένεση

Για να εκτιμηθεί η μεταλλαξιογόνος δράση, έγιναν σε ποντίκια Ames test, Dominant-lethal-test, και Micronucleus test. Δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη μεταλλαξιογόνου επίδρασης της νιφεδιπίνης.

#### Αναπαραγωγική ικανότητα

Έχουν παρατηρηθεί τερατογενείς επιδράσεις σε αρουραίους και κουνέλια, συμπεριλαμβανομένων ανωμαλιών των φαλάγγων των δακτύλων.

Η χορήγηση της νιφεδιπίνης έχει συσχετισθεί με μια ποικιλία εμβρυοτοξικών και πλακουντοτοξικών επιδράσεων (ποντίκια, κουνέλια, αρουραίοι), μικρών πλακούντων και ατελή ανάπτυξη χοριακών λαχνών (πίθηκοι), εμβρυικών θανάτων (ποντίκια, κουνέλια, αρουραίοι), παρατεταμένη εγκυμοσύνη/μειωμένη επιβίωση νεογνών (αρουραίων - δεν έχει εκτιμηθεί σε άλλα είδη). Οι δόσεις που σχετίζονται με τερατογένεση και εμβρυοτοξικότητα στα ζώα, ήταν τοξικές για τη μητέρα και πολλές φορές πολλαπλάσιες από τις υψηλότερες συνιστώμενες δόσεις για ανθρώπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα**

Λακτόζη, άμυλο αραβοσίτου, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο, πολυβιδόνη, τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 4000, σακχαρόζη, ασβέστιο φωσφορικό όξινο, μαγνήσιο στεατικό, υπρομελλόζη, φθαλικός διαιθυλεστερας, τιτανίου διοξειδιο (CI 77891, E 171) & κίτρινο (CI 15985, E 110).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες.

### **6.4 Ειδικές προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C, με προφύλαξη από το φως.

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

Blister PVC/αλουμινίου.

Συσκευασία 30 δισκίων.

### **6.6 Οδηγίες για χρήση / χειρισμό**

Η νιφεδιπίνη είναι φωτοευαίσθητη. Για το λόγο αυτό, η άμεση έκθεση στο ηλιακό φως πρέπει να αποφεύγεται. Τα δισκία θα πρέπει να βγαίνουν από την συσκευασία μόνο όταν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν.

## **7. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

GAP A.E.

Αγησιλάου 46

Άγιος Δημήτριος, 173 41

Αθήνα

Τηλ. 2109310980-4

Fax: 2109338759

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 28655/6-5-08**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 27-1-1987**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 5/2008**