

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MACOREL® Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό 20mg.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ

MACOREL® Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό 20mg. Κάθε καψάκιο περιέχει 20mg νιφεδιπίνης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

1. Θεραπεία της στεφανιαίας νόσου (ανεπαρκής παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο)
 - Χρόνια Σταθερή Στηθάγχη (στηθάγχη προσπαθείας)
2. Θεραπεία της υπέρτασης.

4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

Η δοσολογία κατά τη θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται όσο το δυνατόν, 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, επιβάλλεται συχνή παρακολούθηση και στις σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να καταστεί αναγκαία 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 καψάκια νιφεδιπίνης 5mg.

Σε εφάπαξ δόση 20mg το μεσοδιάστημα 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.

1. Στεφανιαία νόσος

Χρόνια Σταθερή Στηθάγχη (στηθάγχη προσπαθείας)

Η συνήθης δοσολογία για τη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου είναι:

1 καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης 20mg, 2 φορές ημερησίως
(2 x 20mg ημερησίως).

Εάν απαιτηθούν υψηλότερες δόσεις, η ημερήσια δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σταδιακά μέχρι 80mg:

2 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης 20mg, 2 φορές ημερησίως
(2 x 40mg ημερησίως).

Εάν στη θεραπεία της στηθάγχης μετά από 14 ημέρες θεραπείας με καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης Macorel® δεν έχουμε ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα, πρέπει να γίνεται μετάβαση σε μορφές άμεσης αποδέσμευσης.

2. Υπέρταση

Η συνήθης δοσολογία για τη θεραπεία της υπέρτασης είναι:

1 καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης 20mg, 2 φορές ημερησίως (2 x 20mg ημερησίως).

Εάν απαιτηθούν υψηλότερες δόσεις, η ημερήσια δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σταδιακά μέχρι 80mg:

2 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης 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 (retard) μπορούν να μεταφερθούν σε θεραπεία με νιφεδιπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (PR). Πάντως εάν 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

Η νιφεδιπίνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά.

Διάρκεια θεραπείας

Τη διάρκεια θεραπείας θα την καθορίσει ο θεράπων ιατρός.

Λόγω της αντιπυρετικής και αντιυπερτασικής δράσης, οι κάψουλες νιφεδιπίνης θα πρέπει να διακόπτονται σταδιακά, ειδικά αν χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθηση 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 επιτρέπεται να χρησιμοποιηθεί επί καρδιοκυκλοφορικού shock.

Η νιφεδιπίνη δεν επιτρέπεται 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 οξύ 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

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή αορτική στένωση.

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. παρ. 4.3), όταν η νιφεδιπίνη χορηγείται σε συνδυασμό με ενδοφλέβιο θειικό μαγνήσιο.

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

Υπάρχει κάποια ανησυχία που σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα κατά τη 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 αναφερθεί 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 Αλληλεπίδρασης

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 εμφανισθεί 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 μεταβάλουν 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 συγχωρηγούνται η κλινική ανταπόκριση στη νιφεδιπίνη πρέπει να παρακολουθείται και εάν είναι αναγκαίο μια αύξηση της δόσης της νιφεδιπίνης πρέπει να ληφθεί υπόψη. Εάν η δόση της νιφεδιπίνης αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων, μια μείωση της δόσης της νιφεδιπίνης πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν η θεραπεία με φαινυτοΐνη διακόπτεται.

Κινιδίνη

Όταν η νιφεδιπίνη και η κινιδίνη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα, διαπιστώθηκε σε μεμονωμένες περιπτώσεις 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. Εάν κριθεί απαραίτητο, η δόση της νιφεδιπίνης θα πρέπει να μειωθεί.

Qunupristin/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 εάν 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 επάγει ισχυρά το σύστημα του κυτοχρώματος P450 3A4. Κατά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, η βιοδιαθεσιμότητα της νιφεδιπίνης μειώνεται δραστικά και αυτό έχει ως συνέπεια τη μείωση της αποτελεσματικότητάς της. 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 χορηγείτο 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 συνεπώς αυξημένα επίπεδα πλάσματος νιφεδιπίνης, λόγω της αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου. Ως αποτέλεσμα, το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα μπορεί να ενισχυθεί. Δια τούτο να μη 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 παρακολουθείται, και εάν 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. Όταν η φλουοξετίνη χορηγείται μαζί με νιφεδιπίνη, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται και εάν είναι απαραίτητο θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μια μείωση στη 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 ακόμη διενεργηθεί. Φάρμακα αυτής της ομάδας 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 δόσου και μειωμένη απομάκρυνση δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Κατά την συγχορήγηση, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται και εάν είναι απαραίτητο μια μείωση στη δόση της νιφεδιπίνης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη

Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης, που να διερευνά τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη νιφεδιπίνη, την κετοконаζόλη, την ιτρακοναζόλη 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, δεν μπορεί να αποκλεισθεί σημαντική αύξηση στη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της νιφεδιπίνης, λόγω μειωμένου μεταβολισμού πρώτης δόσου.

Κατά τη συγχορήγηση η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται και εάν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να μειωθεί η δόση της νιφεδιπίνης.

Νεφαζοδόνη

Μια κλινική μελέτη που να διερευνά τη δυνητική αλληλεπίδραση μεταξύ της νιφεδιπίνης και της νεφαζοδόνης δεν έχει ακόμη διενεργηθεί. Η νεφαζοδόνη είναι γνωστό ότι αναστέλλει τον δια μέσου 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 την νιφεδιπίνη, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται και, εάν 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 καταδεικνύουν 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 εάν κριθεί απαραίτητο η δόση του tacrolimus να μειωθεί.

Καρβαμαζεπίνη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης που να διερευνούν το δυνητικό αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη νιφεδιπίνη και στην καρβαμαζεπίνη. Καθώς η καρβαμαζεπίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος της νιμοδιπίνης, που είναι ένας 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 ανάμεσα στη νιφεδιπίνη και τη φαινοβαρβιτόνη. Καθώς η φαινοβαρβιτόνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος της νιμοδιπίνης, που είναι ένας 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 ανάμεσα στη νιφεδιπίνη και το βαλπροϊκό οξύ. Καθώς το βαλπροϊκό οξύ έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος του παρόμοιου δομής ανταγωνιστή ασβεστίου, της νιμοδιπίνης, λόγω ενζυμικής αναστολής, 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, Δοξαζοσίνη, Irbesartan, 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 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

Χρήση κατά την 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, αρουραίους), μικρών πλακούντων, και ατελή ανάπτυξη χοριακών λαχνών (σε πιθήκους), εμβρυϊκών θανάτων (σε κουνέλια, ποντίκια, αρουραίους), παρατεταμένη

εγκυμοσύνη/μειωμένη επιβίωση νεογνών (σε αρουραίους, ενώ δεν έχει εκτιμηθεί σε άλλα είδη). Σε εγκύους 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 έως 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 αριθμού θανάτων, μειωμένη επιβίωση νεογνών).

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες.

Χρήση κατά τη γαλουχία

Η νιφεδιπίνη περνά στο 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 της κεφαλής 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 στη 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 (5^η έκδοση, τροποπ. από Bayer) (n=7243 ασθενείς, status 31.1.00).

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, πόνος στο θώρακα, κακουχία, πόνος.
Καρδιαγγειακό σύστημα:	Υπόταση, ορθοστατική υπόταση, συγκοπτικά επεισόδια μετά την αρχική δόση λόγω μείωσης της αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία η οποία μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα στηθάγχης.
Πεπτικό σύστημα:	Ξηροστομία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος.
Μυοσκελετικό σύστημα:	Αρθραλγία, μυαλγία, επώδυνες μυϊκές συσπάσεις.
Νευρικό σύστημα:	Αϋπνία, νευρικότητα, παραισθησία, υπνηλία, ίλιγγος, τρόμος, μυρμηκίαση.
Αναπνευστικό σύστημα:	Δύσπνοια.
Δέρμα και δερματικοί σχηματισμοί:	Κνησμός, εξάνθημα, διαταραχές του δέρματος, εφίδρωση.
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, διόγκωση κοιλίας, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, πυρετός.
Καρδιαγγειακό σύστημα:	Υπόταση.
Πεπτικό σύστημα:	Μετεωρισμός, γαστρεντερικές διαταραχές, αυξημένη γ-GT, διαταραγμένος έλεγχος ηπατικής λειτουργίας.
Αιματικό & Λεμφικό σύστημα:	Πορφύρα.
Νευρικό σύστημα:	Υπαισθησία.
Δέρμα και δερματικοί σχηματισμοί:	Κνίδωση.
Ειδικά αισθητήρια:	Διαταραχές όρασης, αμβλυωπία.
Ουροποιητικό σύστημα:	Συχνουρία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση τα στοιχεία Αυθόρμητων αναφορών, κατηγοριοποιημένες κατά CIOMS III ανά συχνότητα επίπτωσης, οργανικό σύστημα και ορολογία COSTART & HARTS υπολογισμένες σε έκθεση ασθενών (n=1841 αναφορές, status 31.1.00).

Πολύ σπάνιες

Συχνότητα επίπτωσης $\leq 0.01\%$

Πεπτικό σύστημα:	Διαταραχές των ούλων (υπερπλασία ούλων) η οποία υποχωρεί τελείως με τη διακοπή θεραπείας και μπορεί να επισυμβεί κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας.
Αίμα και Λεμφικό σύστημα:	Ακοκκιοκυταραιμία.
Δέρμα και δερματικοί σχηματισμοί:	Γυναικομαστία σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας, η οποία όμως υποχωρεί με τη διακοπή του φαρμάκου, ερύθημα προσώπου και δέρματος με αίσθημα θερμότητας (ερύθημα, ερυθρομελαλγία) ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, αποφολιδωτική δερματίτιδα.
Άλλες μορφές νιφεδιπίνης:	Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.
Νευρικό σύστημα:	Διαταραχές ψυχισμού.
Γεννητικό σύστημα:	Διαταραχές γενετήσιας δραστηριότητας.
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 ζωικό άνθρακα σε συνδυασμό με πλύση του λεπτού εντέρου εάν είναι απαραίτητο.

Σε περιπτώσεις δηλητηρίασης με καψάκια νιφεδιπίνης παρατεταμένης 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 αιμοδιύλιση 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 (10-12ml διαλύματος γλυκονικού Ca 10% χορηγούνται βραδέως ενδοφλεβίως και εάν είναι απαραίτητο επαναχορηγούνται). Σαν αποτέλεσμα το ασβέστιο του ορού μπορεί να φθάσει στα ανώτερα φυσιολογικά μέχρι και ελαφρώς αυξημένα επίπεδα. Εάν 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 δράσεώς τους.

Επιπλέον υγρά 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 υπ' όψη η συμπτωματολογία του ασθενούς. Ειδικό αντίδοτο δεν υπάρχει.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 7793777.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: C08CA05

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η νιφεδιπίνη είναι ανταγωνιστής του ασβεστίου του τύπου των διυδροπυριδινών, δηλαδή, ουσία που αναστέλλει την είσοδο ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα του μυοκαρδίου και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Η νιφεδιπίνη δρά κυρίως στα κύτταρα του μυοκαρδίου και στα λεία μυϊκά κύτταρα των στεφανιαίων αρτηριών και των περιφερικών αγγείων.

Έχει τις ακόλουθες ιδιότητες:

Καρδιακή προστασία, δηλ. 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 δράσεως 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 αιματώσεώς του και παρατηρείται εξειδικευμένη και αντικειμενικά αποδεδειγμένη αντιστηθαγχική ενέργεια μετά τη χορήγηση από το στόμα.

Υποτασική δράση, που σημαίνει ήπια, αλλά δραστηκή αποκατάσταση στο φυσιολογικό της υψηλής αρτηριακής πίεσεως, 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 χορήγηση από το στόμα η νιφεδιπίνη απορροφάται γρήγορα και σχεδόν απόλυτα. Η συστηματική κατανομή της από του στόματος χορηγούμενης νιφεδιπίνης είναι 45-56% εξ' αιτίας του φαινομένου πρώτης διόδου. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και τον ορό επιτυγχάνονται μετά από 30-60 λεπτά.

Η ταυτόχρονη λήψη τροφής καθυστερεί αλλά δεν μειώνει την απορρόφηση.

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 στο ήπαρ και στα τοιχώματα του εντέρου μετά από του στόματος χορήγηση, κυρίως με οξειδωτική διαδικασία. Οι μεταβολίτες δεν έχουν φαρμακοδυναμική δραστηριότητα. Η νιφεδιπίνη αποβάλλεται με τη μορφή των μεταβολιτών της κυρίως δια των νεφρών και σε ένα ποσοστό 5-15% μέσω των χοληφόρων στα κόπρανα. Η αμετάβλητη ουσία ανιχνεύεται σε

ίχνη (κάτω από 0.1%) στα ούρα.

Απομάκρυνση

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι 1.7-3,4 ώρες. Δεν έχουν παρατηρηθεί φαινόμενα συσσώρευσης μετά από μακροχρόνια θεραπεία. 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 δοσολογία 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 ₅₀ (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.

Μεταλλαξιγένεση: Για να εκτιμηθεί η μεταλλαξιόγonos επίδραση έγιναν σε ποντίκια Ames test, Dominant-lethal-test και Micronucleus test. Δεν παρατηρήθηκε καμμία ένδειξη μεταλλαξιόγonos επίδρασης της νιφεδιπίνης.

Αναπαραγωγική τοξικότητα: Έχουν παρατηρηθεί τερατογενείς επιδράσεις σε αρουραίους και κουνέλια, συμπεριλαμβανομένων ανωμαλιών των φαλάγγων των δακτύλων. Οι ανωμαλίες των δακτύλων πιθανόν να οφείλονται σε επηρεασμένη αιμάτωση της μήτρας.

Η χορήγηση της νιφεδιπίνης έχει συσχετισθεί με μια ποικιλία εμβρυοτοξικών και πλακουντοτοξικών επιδράσεων (κουνέλια, ποντίκια, αρουραίοι), μικρών πλακούντων, και ατελή ανάπτυξη χοριακών λαχνών (πίθηκοι), εμβρυικών θανάτων (κουνέλια, ποντίκια, 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.

6.1 Κατάλογος Εκδόχων

Sucrose, starch maize, lactose monohydrate, macrogol 4000, eudragit-L, eudragit-s, talc.

Σύνθεση κενής κάψουλας. Erythrosine E127, quinoline yellow E104, titanium dioxide, indigotine E132, gelatin.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν αναφέρονται.

6.3 Διάρκεια Ζωής

36 μήνες.

6.4. Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος $\leq 25^{\circ}\text{C}$ με προφύλαξη από το φως.

6.5 Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

Κουτί των 30 καψακίων σε blister.

6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Η νιφεδιπίνη είναι φωτοευαίσθητη και η άμεση έκθεση στο ηλιακό φως πρέπει να αποφεύγεται.

Για το λόγο αυτό, τα δισκία δεν πρέπει να σπάζονται, διαφορετικά χάνεται η προστασία από το φως.

Τα δισκία θα πρέπει να βγαίνουν από τη συσκευασία μόνο όταν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν.

Τα δισκία **Macorel**[®] δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μετά την ημερομηνία λήξεως.

7. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Τηλ: 210 6039326-9.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

43109/07/7.5.2008 (Ανανέωση).

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

7.5.2008 (Ανανέωση).

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1/12/2004.