



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/νση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Ε. ΧΑΝΤΖΗ
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 19-6-09
ΑΡ. ΠΙΡΩΤ.: 44728

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο οδηγιών για το χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό NITRENDIPINE

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περι εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 8673/2/29-1-2009 Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.253/13-2-2009) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ"
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ- 41/10-2-06

ΑΠΟΦΑΣΙΖΟΥΜΕ

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό NITRENDIPINE, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα δισκίο 10mg περιέχει 10mg nitrendipine
Ένα δισκίο 20mg περιέχει 20mg nitrendipine

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

4.2.1 Δοσολογία

Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου σε κάθε περίπτωση-ξεχωριστά.

Αν δεν έχει ορίσει αλλιώς ο ιατρός, εφαρμόζονται οι ακόλουθες δοσολογικές κατευθυντήριες γραμμές:

- ◆ 1 δισκίο νιτρενδιπίνης 10mg δύο φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ) ή
- ◆ 1 δισκίο νιτρενδιπίνης 20mg 1 φορά την ημέρα (πρωί).

Αν απαιτούνται υψηλότερες δόσεις, είναι δυνατή η σταδιακή αύξηση της ημερησίας δόσης σε 1 x 2 δισκία νιτρενδιπίνης 20mg, (το πολύ 40mg νιτρενδιπίνη συνολικά ημερησίως).

Ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία

Η νιτρενδιπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Επομένως συνιστάται, οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία να ξεκινούν τη θεραπεία με τη χαμηλότερη δυνατή δόση (5mg νιτρενδιπίνης = 1/2 δισκίο νιτρενδιπίνης 10mg /ημέρα), με προσεκτική παρακολούθηση της κλινικής ανταπόκρισης μιας και το αντιυπερτασικό αποτελέσμα του φαρμάκου μπορεί να είναι πιο έντονο και παρατεταμένο.

Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν απαιτείται ιδιαίτερη προσαρμογή της δοσολογίας.

4.2.2 Χορήγηση

Το δισκίο καταπίνεται κατά κανόνα ολόκληρο με λίγο υγρό (ΟΧΙ μαζί με χυμό grapefruit) μετά τα γεύματα.

Ο θεράπων ιατρός θα καθορίσει τη διάρκεια της θεραπείας.

Η ευαίσθητη στο φως δραστική ουσία των δισκίων προστατεύεται από φύλλο αλουμινίου. Για αυτό το λόγο, τα δισκία θα πρέπει να αφαιρούνται από τη συσκευασία τους αμέσως πριν από τη χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Η νιτρενδιπίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται:

- σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη νιτρενδιπίνη
- στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας

Από την εμπείρα με τον ανταγωνιστή ασβεστίου νιφεδιπίνη, θα πρέπει να αναμένεται, ότι η ριφαμπικίνη επιταχύνει το μεταβολισμό της νιτρενδιπίνης λόγω ενζυμικής επταγωγής και επομένως πιθανόν να μην επιτυγχάνονται ικανοτοιητικά επτίπεδα νιτρενδιπίνης στο πλάσμα.

Σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, η επίδραση της νιτρενδιπίνης μπορεί να αυξηθεί και να παραταθεί.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με τη χαμηλότερη δυνατή δόση (5mg νιτρενδιπίνης = 1/2 δισκίο νιτρενδιπίνης 10mg/ημέρα) και ο ασθενής να

Τα δισκία 10mg περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα ανεκτικότητας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή με σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να ταίρινουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η νιτρενδιπίνη μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4, το οποίο βρίσκεται τόσο στον εντερικό βλεννογόνο όσο και στο ήπαρ. Φάρμακα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ή επάγουν αυτό το ενζυμικό σύστημα μπορούν να μεταβάλλουν την πρώτη δίοδο ή την κάθαρση της νιτρενδιπίνης.

Αναστολείς των β- υποδοχέων και/ή άλλα αντιϋπερτασικά φάρμακα

Η αντιϋπερτασική δράση της νιτρενδιπίνης μπορεί να ενισχυθεί με αναστολείς των β- υποδοχέων και /ή άλλα αντιϋπερτασικά φάρμακα.

α- αδρενεργικοί αποκλειστές

Σε ταυτόχρονη αγωγή με α- αδρενεργικούς αποκλειστές όπως η πραζοσίνη, έχουν παρατηρηθεί ορθοστατικές διαταραχές.

Διουρητικά

Ταυτόχρονη χορήγηση διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη νατριούριση.

Μυοχαλαρωτικά

Η διάρκεια και η ένταση δράσης των μυοχαλαρωτικών όπως το πτανκουρόνιο μπορεί να ενισχυθεί υπό τη θεραπεία με νιτρενδιπίνη.

Σιμετιδίνη, Ρανιτιδίνη

Η σιμετιδίνη, και σε μικρότερο βαθμό η ρανιτιδίνη, μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση των επιπέδων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα και έτσι να ενισχύσουν το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα.

Διγοξίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρενδιπίνης και διγοξίνης μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων της διγοξίνης στο πλάσμα. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα υπερδοσολογίας από διγοξίνη, εάν είναι απαραίτητο με προσδιορισμό των επιπέδων της διγοξίνης στο πλάσμα και ελάττωση της δόσης του γλυκοσίδη όσο χρειάζεται.

Ριφαμπικίνη

Η ριφαμπικίνη επάγει ισχυρά το σύστημα του κυτοχρώματος P450 3A4. Μετά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, η βιοδιαθεσιμότητα της νιτρενδιπίνης όπως και άλλων διϋδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου, ελαττώνεται σημαντικά και αυτό έχει σαν συνέπεια τη μείωση της αποτελεσματικότητας της νιτρενδιπίνης.

Χυμός grapefruit

Ο χυμός του grapefruit αναστέλλει τον οξειδωτικό μεταβολισμό της νιτρενδιπίνης, έτσι ώστε η ταυτόχρονη λήψη χυμού grapefruit οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα και επομένως σε αυξημένο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Με βάση την εμπειρία με τον ανταγωνιστή ασβεστίου, νιφεδιπίνη, μετά από τακτική χρήση χυμού-grapefruit, αυτό-το-αντιυπερτασικό-αποτέλεσμα μπορεί να διαρκέσει τουλάχιστον 3 ημέρες μετά την τελευταία λήψη του χυμού grapefruit.

Θεωρητικώς δυνητικές αλληλεπιδράσεις

Φαινυτοϊνη, φαινοβαρβιτόνη, καρβαμαζεπίνη

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη μελέτη αλληλεπιδρασης που να ερευνά το δυνητικό αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και σε αντιστασμωδικά. Παρ' όλ' αυτά η φαινυτοϊνη, η φαινοβαρβιτόνη και η καρβαμαζεπίνη είναι γνωστοί ως δυνητικοί επταγωγείς του κυτοχρώματος P4503A4. Επιπρόσθετα ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των αντιστασμωδικών και των φαρμάκων που σχετίζονται στενά δομικά με τη νιτρενδιπίνη, εμφανώς ελάττωσαν τη βιοδιαθεσιμότητά τους. Επομένως, μπορεί να αναμένεται μια κλινικά σχετιζόμενη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της νιτρενδιπίνης και συνεπώς μια μείωση στην αποτελεσματικότητα. Εάν η δόση της νιτρενδιπίνης αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση με τη φαινυτοϊνη, τη φαινοβαρβιτόνη ή την καρβαμαζεπίνη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μια μείωση στη δόση της νιτρενδιπίνης όταν η θεραπεία με τα αντιστασμωδικά διακοπεί.

Dantrolene

Ο συνδυασμός αποκλειστών διαύλων ασβεστίου και dantrolene είναι δυνητικώς επικίνδυνος. Έχει περιγραφεί σε ζώα ότι μετά από έγχυση Dantrolene έχει προκληθεί κοιλιακή μαρμαρυγή.

Κετοκοναζόλη, itraconazόλη, φλουκοναζόλη

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη μελέτη αλληλεπιδρασης που να ερευνά το δυνητικό αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και την κετοκοναζόλη, την itraconazόλη και τη φλουκοναζόλη. Φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το κυτόχρωμα P 450 3A4, και πτοικίλες αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί για άλλους διϋδροπυριδινικούς ανταγωνιστές ασβεστίου. Επομένως όταν χορηγούνται από του στόματος μαζί με τη νιτρενδιπίνη, μια σημαντική αύξηση στην συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της νιτρενδιπίνης, λόγω μειωμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά τη συγχορήγηση, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται και, εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μια μείωση στη δόση της νιτρενδιπίνης.

Νεφαζοδόνη

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδρασης για να διερευνηθεί η δυνητική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και τη νεφαζοδόνη. Αυτό το αντικαταθλιπτικό φάρμακο, έχει αναφερθεί να είναι ένας ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P 450 3A4. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλεισθεί το δυνητικό μιας αύξησης των συγκεντρώσεων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα κατά τη συγχορήγηση με νεφαζοδόνη.

Βαλπροϊκό οξύ

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης για να διερευνηθεί η δυνητική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και το βαλπροϊκό οξύ. Μιας και το βαλπροϊκό οξύ έχει δείξει ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα, του δομικά παρόμοιου αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου, νιφεδιπίνη, λόγω ενζυμικής αναστολής, μια αύξηση των επιπτέδων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα και επομένως μια αύξηση στην αποτελεσματικότητα, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ερυθρομυκίνη, τρολεανδρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ροξιθρομυκίνη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και τα παραπάνω μακρολίδια. Η ερυθρομυκίνη, τρολεανδρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και ροξιθρομυκίνη είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τον δια μέσω κυτοχρώματος P450 3A4 μεταβολισμό άλλων φαρμάκων. Επομένως το δυνητικό για μια σύξηση των επιπτέδων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα κατά τη συγχορήγησή της με τα παραπάνω μακρολίδια (αντιβιοτικά) δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Amprenavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για να διερευνηθεί η δυνητική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και στους αναστολείς πρωτεάσης. Φάρμακα αυτής της κατηγορίας έχουν αναφερθεί να είναι ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4. Επομένως το δυνητικό για μια αύξηση επιπτέδων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα κατά τη συγχορήγηση με αυτούς τους αναστολείς πρωτεάσης, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Quinupristin / Dalfopristin

Με βάση την εμπειρία με τον ανταγωνιστή ασβεστίου, νιφεδιπίνη, η συγχορήγηση quinupristin/dalfopristin μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα. Κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται και, εάν είναι απαραίτητο, μια μείωση στη δόση της νιτρενδιπίνης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Αλληλεπιδράσεις που αποδείχθηκε ότι δεν υπάρχουν

Enalapril

Ταυτόχρονη χορήγηση νιτρενδιπίνης και enalapril δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της νιτρενδιπίνης

Midazolam

Ταυτόχρονη χορήγηση νιτρενδιπίνης και midazolam δεν εμφάνισε κανένα δυνητικό για αμοιβαία αλληλεπίδραση.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά τη κύηση

Η νιτρενδιπίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε καθαρά τοξική για τη μητέρα δόση νιτρενδιπίνης, έφεραν στο φως ενδείξεις διαμαρτίας στη διάπλαση.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

διάρκεια της γαλουχίας. Στους αρουραίους η νιτρενδιπίνη διαπερνά το μητρικό γάλα. Οι συγκεντρώσεις στο γάλα αντανακλούν την ττορεία στο επίπεδο του πλάσματος. Εντούτοις, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων της νιτρενδιπίνης στα νεογνά.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ως αποτέλεσμα αντίδρασης στη θεραπεία -που μπορεί να ποικίλλει σε ένταση από άτομο σε άτομο- είναι δυνατό να επηρεαστεί η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Αυτό συμβαίνει ιδιαιτέρως κατά την έναρξη της θεραπείας, την αντικατάσταση με διαφορετικό προϊόν και σε συνδυασμό με το οινόπνευμα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιημένες ανά συχνότητα και οργανικό σύστημα (status: 12.05.1997)

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	NITRENDIPINE (n=802)	Placebo (=545)
Πολύ συχνές ($\geq 10\%$)			
Νευρικό σύστημα:	Πονοκέφαλος	11.0	7.5
Συχνές ($\geq 1\%$ και $<10\%$)			
Οργανισμός σα σύνολο:	Ασθένεια	3.4	0.9
Καρδιαγγειακό σύστημα:	Αίσθημα παλμών	1.6	0.2
Πεπτικό σύστημα:	Αγγειοδιαστολή	3.7	0.9
Μεταβολισμός & διατροφικές ανωμαλίες:	Ναυτία	1.1	0.4
Νευρικό σύστημα:	Οίδημα των σφυρών	5.0	1.5
	Ζάλη	3.2	2.6
Όχι συχνές ($\geq 0.1\%$ και $<1\%$)			
Καρδιαγγειακό σύστημα:	Πόνος στο στήθος	0.4	0.4
Πεπτικό σύστημα:	Υπόταση	0.4	0.2
	Ταχυκαρδία	0.7	0.2
	Κοιλιακός πόνος	0.6	0.2
	Δυσκοιλιότητα	0.2	0
	Διάρροια	0.6	0.2
	Δυσπεψία	0.5	0.7
	Εμετος	0.5	0.2
Μυοσκελετικό σύστημα:	Μυαλγία	0.4	0
Νευρικό σύστημα:	Νευρικότητα	0.7	0
Αναπνευστικό σύστημα:	Τρόμος	0.1	0
Δέρμα & δερματικοί σχηματισμοί:	Ιλιγγος	0.9	0.4
Ειδικά αισθητήρια:	Δύσπνοια	0.4	0.4
	Κνησμός	0.2	0
	Εξάνθημα	0.5	0.7
	Διαταραχές της όρασης	0.5	0
	Θολή όραση	0.1	0

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση όλες τις κλινικές μελέτες με τη νιτρενδιπίνη κατηγοριοποιημένες ανά συχνότητα και οργανικό σύστημα (n=6720 ασθενείς, status: 21.4.97)

Συχνότητα

Ανεπιθύμητη Ενέργεια

Πολύ συχνές ($\geq 10\%$)

Καρδιαγγειακό σύστημα:
Νευρικό σύστημα:

Αγγειοδιαστολή
Πονοκέφαλος

Συχνές ($\geq 1\%$ και $<10\%$)

Οργανισμός σα σύνολο:
Καρδιαγγειακό σύστημα:
Πεπτικό σύστημα:
Μεταβολισμός & διατροφικές ανωμαλίες:
Νευρικό σύστημα:

Ασθένεια
Αίσθημα πταλμών, ταχυκαρδία
Ναυτία
Οίδημα των σφυρών
Ζάλη

Όχι συχνές ($\geq 0.1\%$ και $<1\%$)

Καρδιαγγειακό σύστημα:

Στηθάγχη, πόνος στο στήθος,
υπόταση

Πεπτικό σύστημα:

Κοιλιακός πόνος, δυσκοιλιότητα,

Μυοσκελετικό σύστημα:

διάρροια, δυσπεψία, έμετος

Νευρικό σύστημα:

Μυαλγία

Ανατρνευστικό σύστημα:

Νευρικότητα, παραισθησία, τρόμος,

Δέρμα & δερματικοί σχηματισμοί:

ιλιγγος

Ειδικά αισθητήρια:

Δύσπνοια

Ουρογεννητικό σύστημα:

Κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση

Διαταραχές της όρασης, θολή
όραση

Συχνουρία

Πολυουρία

Σπάνιες ($\geq 0.01\%$ και $< 0.1\%$)

Πεπτικό σύστημα:

Μεμονωμένες αυξήσεις

ηπατικών ενζύμων

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση απροσδόκητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών με τη νιτρενδιπίνη κατηγοριοποιημένες ανά συχνότητα και οργανικό σύστημα υπολογισμένες με βάση την έκθεση των ασθενών (n=462 αναφορές, status: 15.04.97)

Πολύ σπάνιες $\leq 0,01\%$

Πεπτικό σύστημα:

Υπερττλασία ούλων

Δέρμα & δερματικοί σχηματισμοί:

Γυναικομαστία

Αίμα και Λεμφικό σύστημα:

Λευκοπτενία, ακοκκιοκυττάρωση

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα υπερδοσολογίας/τοξικότητας

Σε τερίπτωση υπερδοσολογίας/ τοξικότητας θα πρέπει να αναμένονται συμπτώματα όπως έξαψη, πονοκέφαλος, πτώση της αρτηριακής πίεσης και μεταβολή της καρδιακής συχνότητας (ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία).

Θεραπεία υπερδοσολογίας/τοξικότητας

Το πρώτο θεραπευτικό μέτρο θα πρέπει να θεωρηθεί η πλύση στομάχου, την οποία πρέπει να ακολουθήσει χορήγηση φυτικού άνθρακα. Θα πρέπει να παρακολουθούνται οι ζωτικές λειτουργίες. Αν υπάρξει πολύ μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης συνιστάται η χορήγηση

ντοπαμίνης ή νοραδρεναλίνης. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή σε πιθανές παρενέργειες της κατεχολαμίνης (ειδικά σε διαταραχές του καρδιακού ρυθμού).

Αν παρουσιασθεί βραδυκαρδία, όπως συνηθίζεται στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας ή τοξίκωσης με άλλους ανταγωνιστές ασβεστίου, συνιστάται ατροπίνη ή ορσιπρεναλίνη.

Με βάση την εμπειρία τοξικότητας με άλλους ανταγωνιστές ασβεστίου, επανειλημμένες ενδοφλέβιες χορηγήσεις calcium gluconate όγκου 10ml ή calcium chloride 10%, ακολουθούμενες από έγχυση διαλύματος (προσοχή στην υπερασβεστιαιμία) έχουν ως αποτέλεσμα τη γρήγορη βελτίωση των συμπτωμάτων. Οι κατεχολαμίνες κατά καιρόύς, έχουν φανεί αποτελεσματικές σε τέτοιες περιπτώσεις, μόνο σε μεγάλες δόσεις. Η επτακόλουθη θεραπεία θα πρέπει να κατευθύνεται από τα προεξάρχοντα συμπτώματα.

Η εξωσωματική αποτοξίκωση δεν είναι πολύ ελπιδοφόρα (βλ. παράγραφο 5.2) και δεν υπάρχει εμπειρία σε αυτού του είδους τη θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: C08CA08

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Η νιτρενδιπίνη, η δραστική ουσία των δισκίων του φαρμάκου, είναι ένας αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου του τύπου 1,4- διϋδροπυριδινών, που δρα ως αντιϋπερτασικό.

Ως αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου, η νιτρενδιπίνη αναστέλει την διαμεμβρανική είσοδο ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων.

Αυτό επιφέρει τα κάτωθι αποτελέσματα:

- Προστασία από αυξημένη εισροή ασβεστίου στα κύτταρα
- Αναστολή της μυογενητικής συστολής των εξαρτώμενων από ασβέστιο λειών μυϊκών ινών των αγγείων.
- Ελάττωση της περιφερικής αντιστάσεως
- Μείωση της παθολογικά αυξημένης αρτηριακής πίεσης
- Μία ήπια νατριουρητική επιδραση, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση δισκίων νιτρενδιπίνης, η δραστική ουσία νιτρενδιπίνη, απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως. Ο ρυθμός απορρόφησης είναι περίπου 88%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 1 με 3 ώρες μετά τη χορήγηση, με μέσο όρο μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα 4.7 µg/l (νιτρενδιπίνη δισκία 10mg) και 6.1-19 µg/l (νιτρενδιπίνη δισκία 20mg) αντίστοιχα.

Εξαιτίας του σημαντικού φαινομένου πρώτης διόδου, η συστηματική διαθεσιμότητα της νιτρενδιπίνης είναι 20-30%.

Κατανομή

Η νιτρενδιπίνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (λευκωματίνη) σε ποσοστό 96-98%. Κατά συνέπεια, το φάρμακο δεν κατανέμεται με διατίδυση. Ο όγκος κατανομής σε

σταθερή κατάσταση είναι περίπου 5-9 l/kg βάρους σώματος, οπότε η αιμοδιήθηση ή η πλασμαφαίρεση δεν είναι αποτελεσματικές.

Μεταβολισμός/ απομάκρυνση

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η νιτρενδιπίνη υπόκειται σε έντονο μεταβολισμό πρώτης διόδου και μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως με οξειδωτική διαδικασία στο ήπαρ. Οι μεταβολίτες είναι φαρμακοδυναμικά αδρανείς. Λιγότερο από το 0.1% δόσης χορηγουμένης από το στόμα απεκρίνεται ως αναλλοίωτη νιτρενδιπίνη στα ούρα. Η νιτρενδιπίνη, σε μορφή μεταβολιτών, απεκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών (περίπου 77% δόσεως από το στόμα). Η ποσότητα που δεν απεκρίνεται μέσω των νεφρών, αποβάλλεται μέσω των χοληφόρων στα κόπρανα.

Η τελική ημιπερίοδος ζωής της νιτρενδιπίνης είναι για τα δισκία 10-22 ώρες. Μετά την επίτευξη σταθεροποιημένης κατάστασης, δεν έχει αναφερθεί καμία συσσώρευση ούτε για τη δραστική ουσία ούτε για τους μεταβολίτες.

Η νιτρενδιπίνη απεκρίνεται κυρίως μέσω μεταβολικής διαδικασίας στο ήπαρ και ως εκ τούτου θα πρέπει να αναμένονται αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα σε ασθενείς με χρόνιες πταθήσεις του ήπατος. Εντούτοις, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

5.3.1. Τοξικότητα

Οξεία τοξικότητα

Μετά από εφάπταξ χορήγηση υψηλών δόσεων από το στόμα, βρέθηκε ότι η νιτρενδιπίνη είναι ελαφρώς τοξική μόνο στους αρουραίους και στα κουνέλια. Στους σκύλους η από του στόματος χορηγούμενη νιτρενδιπίνη βρέθηκε μετρίως τοξική. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η νιτρενδιπίνη βρέθηκε καθαρά τοξική σε όλα τα είδη ζώων τα οποία ελέγχηκαν. Οι σημαντικές διαφορές, που σημειώθηκαν ανάμεσα στην από του στόματος και την ενδοφλέβια χορήγηση, μπορούν να εξηγηθούν από τη μικρή διαλυτότητα της νιτρενδιπίνης στο νερό. Πρέπει να υποτεθεί, ότι η νιτρενδιπίνη υφίσταται καθίζηση από διαλύματα υψηλής συγκέντρωσης, όταν τα διαλύματα αυτά έρχονται σε επαφή με το γαστρικό υγρό.

Τα αποτελέσματα ερευνών για την οξεία τοξικότητα μετά την από του στόματος και την ενδοφλέβια χορήγηση συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Είδος	Οδός χορήγησης	LD ₅₀ (mg/kg)	Όρια εμπιστοσύνης (ρ=0.05)
Ποντίκι	από το στόμα	2540	2223-2911
Αρουραίος	από το στόμα	>10000	
Κουνέλι	από το στόμα	ca.2500	
Σκύλος	από το στόμα	>100, >250	
Ποντικός	ενδοφλεβίως	39	35-44

Αρουραίος	ενδοφλεβίως	12.6	11.2-14.2
Κουνέλι	ενδοφλεβίως	ca. 2.5	
Σκύλος	ενδοφλεβίως	>2.5, >3.2	

Μελέτες 4 εβδομάδων για υποξεία ανεκτικότητα

Δόσεις μέχρι και 100mg/kg βάρους σώματος χορηγούμενες από το στόμα για 4 εβδομάδες σε αρουραίους ήταν καλά ανεκτές χωρίς ένδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σκύλοι έλαβαν δόσεις από το στόμα 1,3 και 10mg/kg βάρους σώματος ως διάλυμα σε κάψουλες ζελατίνης. Οι κλινικές και παθολογοανατομικές εξετάσεις δεν έδειξαν ενδείξεις μη ανοχής. Οι ιστοπαθολογικές εξετάσεις έδειξαν μικρές αλλοιώσεις στους θηλοειδείς μύες της αριστερής κοιλίας σε 1 από τα 4 ζώα της ομάδας των 10mg. Αυτή η αλλοιώση θεωρήθηκε αποτέλεσμα εκτεταμένης φαρμακοδυναμικής δραστικότητας και όχι πρωταρχικής τοξικής βλάβης.

Μια τυπική αντίδραση, που παρατηρείται σε σκύλους, είναι η πρόκληση σημαντικής πτώσης της πτίεσης μετά από χορήγηση φαρμακοδυναμικά πολύ ισχυρών δόσεων τηλλών αντιυπερτασικών, εξ' αισίας της αντανακλαστικής αδρεναλινικής αντίδρασης, και η εμφάνιση νεκρογενών μεταβολών στην πτεριοχή της ενδοκαρδιακής στοιβάδας της αριστερής κοιλίας (η οποία είναι ιδιαιτέρως ευαίσθητη στην έλλειψη οξυγόνου) καθώς και στον θυλασιδή μύ. Το φαινόμενο που πτεριγράφηκε, δεν είναι επομένως πρωταρχικά τοξικό ούτε αφορά ειδικά τη νιτρενδιπίνη.

Μελέτες 3 μηνών για υποχρόνια ανεκτικότητα

Σε μια μελέτη 3 μηνών, αρουραίοι έλαβαν ημερήσιες δόσεις 30, 100 και 300mg νιτρενδιπίνης/kg βάρους σώματος με οισοφαγικό σωλήνα. Η δόση των 300mg/kg βάρους σώματος πτροκάλεσε μια ελαφριά αύξηση της κατανάλωσης νερού και στα δύο φύλα. Σ' αυτή τη δοσολογική ομάδα οι τιμές της ουρίας του ορού ήταν ελαφρά αυξημένες στα θηλυκά ζώα. Ιστοπαθολογικά δεν υπήρξαν ενδείξεις βλάβης. Στη μελέτη αυτή δόσεις 300mg/kg βάρους σώματος έγιναν ανεκτές από τα αρσενικά ζώα και δόσεις 100mg/kg βάρους σώματος από τα θηλυκά ζώα χωρίς καμία βλάβη.

Σκύλοι θεραπεύτηκαν από το στόμα για τρεις μήνες με δόσεις νιτρενδιπίνης 1, 2.5 και 6.25mg nirtrendipine/kg βάρους σώματος. Το μόνο παθολογικό εύρημα στη μελέτη αυτή ήταν η μετατόπιση του διαστήματος -ST στο ΗΚΓ σε 2 από τα 6 ζώα της υψηλής δοσολογικά ομάδας. Οι μεταβολές στο ΗΚΓ θεωρήθηκαν ως διαταραχές της επαναπόλωσης, οι οποίες πτροκλήθηκαν από αυξημένη φαρμακοδυναμική δραστικότητα.

Μελέτες σε πιθήκους Rhesus και σε μπαμπουίνους με εξαιρετικά υψηλές δόσεις (320 και 480mg/kg βάρους σώματος) οδήγησαν σε πτώση της θυροξίνης του ορού. Η πτώση των επιπτέδων της T_4 πτροκάλεσε αύξηση στην TSH, που οδήγησε σε ιστοπαθολογικά ανιχνεύσιμες μεταβολές με την έννοια της TSH-εξαρτώμενης αυξημένης δραστηριότητας του θυρεοειδούς. Με ταυτόχρονη χορήγηση της T_3 ως θεραπεία υποκατάστασης, δεν υπήρξε αύξηση της TSH. Καμία μεταβολή στο θυρεοειδή δεν παρουσιάστηκε στα ζώα, που θεραπεύτηκαν με τον τρόπο αυτό.

Απέευθείας τοξική βλάβη στο επιθύλιο του θυρεοειδούς, ή η διατάραξη του άξονα του υποθαλάμου της υπόφυσης, που να προκαλείται από τη nirtrendipine, μπορεί να αποκλειστεί. Σε περισσότερους από 200 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε νιτρενδιπίνη σε δόσεις έως

και 40mg για περίοδο έως 5 χρόνια δεν παρουσιάστηκε μεταβολή στις πταραμέτρους λειτουργίας του θυρεοειδούς.

Δεν έχει βρεθεί σε ασθενείς κανένα στοιχείο μορφολογικής μεταβολής του θυρεοειδούς, που να προκαλείται από τη νιτρενδιπίνη.

Έρευνες χρονίας ανεκτικότητας

Χορηγήθηκαν σε αρουραίους δόσεις 100, 500 και 2500ppm νιτρενδιπίνης με την τροφή τους, που αντιστοιχούν σε δόσεις σχεδόν μέχρι 125mg/kg βάρους σώματος για περίοδο 2 ετών.

Μετά από χορήγηση δόσης 125mg/kg βάρους σώματος πταρατηρήθηκε καθυστερημένη ανάπτυξη και μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη.

Τα αυξημένα επίπτεδα της χολερυθρίνης και της χοληστερόλης που σημειώθηκαν μετά από χορήγηση αυτής της δόσης υποδεικνύουν επίδραση στη λειτουργία των ηπατικών κυττάρων. Ιστοπαθολογικά δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στον ηπατικό ιστό. Μετά από δόσεις 125mg/kg βάρους σώματος σε αρσενικούς αρουραίους και 25mg/kg βάρους σώματος σε θηλυκούς, παρατηρήθηκε μιά διεύρυνση των εσπειραμένων στο φλοιό των επινεφριδίων. Οι μεταβολές στο φλοιό των επινεφριδίων θεωρούνται συνέπειες της επαγωγής του συστήματος ρενίνης/ αγγειοτασίνης, λόγω της πτώσης της αρτηριακής πίεσης, που προκαλεί η νιτρενδιπίνη. Αυτή η επαγωγή στη συνέχεια προκαλεί τη διέγερση της σπειρωματικής ζώνης.

Χορήγηση ημερήσεων δόσεων από το στόμα έως 6,25mg νιτρενδιπίνης/kg βάρους σώματος ως στερεά ουσία σε κάψουλες ζελατίνης για 1 χρόνο ήταν ανεκτές από σκύλους χωρίς να συμβούν μεταβολές, που να σχετίζονται με την ουσία.

5.3.2. Μεταλλαξιογένεση, Τερατογένεση και Εμβρυοτοξικότητα

Έρευνα γονιμότητας σε αρουραίους

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους δεν έδωσαν ενδείξεις επτηρεασμού της γονιμότητας ή επτηρεασμού της ανάπτυξης των νεογνών ενδομητρίως ή μετά τη γέννηση.

Η γονιμότητα της πρώτης γενιάς (F1) δεν επηρεάστηκε αρνητικά από τη νιτρενδιπίνη.

Εμβρυοτοξικές ή τερατογενείς επιδράσεις

Δοκιμασίες για τερατογενείς επιδράσεις της νιτρενδιπίνης έγιναν σε αρουραίους, κουνέλια και πιθήκους. Στους αρουραίους και στα κουνέλια η νιτρενδιπίνη δεν ήταν ούτε εμβρυοτοξική ούτε τερατογενής. Σε πιλοτική μελέτη σε πιθήκους, χορηγήθηκε νιτρενδιπίνη σε τοξική για τη μητέρα δόση 100mg/kg και προκάλεσε τερατογενείς σκελετικές μεταβολές. Μετά από δόση 30mg/kg βάρους σώματος δεν παρατηρήθηκε καμία τερατογενής επίδραση.

Περιγεννητικές και μετά τη γέννηση επιδράσεις

Για να μελετηθεί η επίδραση της νιτρενδιπίνης στη περιγεννητική και μετά τη γέννηση ανάπτυξη, αρουραίοι θεραπεύτηκαν με δόσεις νιτρενδιπίνης 1,3 και 10mg/kg βάρους σώματος. Δόσεις από το στόμα έως και 10mg/kg βάρους σώματος δεν είχαν καμία επίδραση στην περιγεννητική και στην μετά τη γέννηση ανάπτυξη των νεογνών.

Καρκινογένεση

Ποντικοί έλαβαν δόσεις νιτρενδιπίνης έως περίπου 100mg/kg βάρους σώματος από το στόμα για περίοδο έως 21 μήνες. Δεν βρέθηκαν ενδείξεις καρκινογενετικού δυνητικού της nitrendipine, ούτε κατά τη μελέτη ούτε κατά την τιτο πάνω αναφερόμενη μελέτη 2 ετών σε αρουραίους.

Μεταλλαξιογένεση

Για να ερευνηθούν οι πιθανότητες μεταλλαξιογόνου δυνητικού της νιτρενδιπίνης έγιναν δοκιμασίες σαλμονέλλας/μικροσωματίων για τη διερεύνηση πιθανής εστιακής μετάλλαξης,

δοκιμασία μικροπυρήνων σε ποντίκια για τη διερεύνηση χρωμοσωματικών μεταλλάξεων, και η δοκιμασία dominant-lethal test για τη διερεύνηση ειδικών επιπτώσεων κατά το στάδιο της σπερματογένεσης. Καμία από αυτές τις δοκιμασίες δεν έδειξε μεταλλαξιογόνες επιδράσεις της νιτρενδιπίνης. Επιπλέον, καμία ανησυχητική επίδραση δεν βρέθηκε στις δοκιμασίες, του αφορούν απρογραμμάτιστη σύνθεση DNA (UDS) ή στις δοκιμασίες κυτταρογέννησης σε κύτταρα CHO.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν υπάρχουν γνωστές ασυμβατότητες μέχρι σήμερα

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Η δραστική ουσία είναι ευαίσθητη στο φως.

Γι' αυτό το λόγο, τα δισκία πρέπει να αφαιρούνται από τη συσκευασία αμέσως πριν τη χορήγηση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτι

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Το φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται μετά την ημερομηνία λήξης του.

Η θεραπεία με NITRENDIPINE 10 και NITRENDIPINE 20 απαιτεί τακτική ιατρική παρακολούθηση.

Φυλάσσετε το φάρμακο μακριά από τα παιδιά.

Σε περίπτωση φαρμακευτικών δηλητηριάσεων επικοινωνήστε με το:
ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ (Τηλ: 210 77 93 777, Αθήνα).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

2. Το Φύλλο οδηγιών για το χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό NITRENDIPINE ορίζεται ως εξής :

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1 Όνομασία: Δισκία 10mg & 20mg

1.2 Σύνθεση: Δραστική ουσία : Νιτρενδιπίνη
Έκδοχα : Δισκίο 10mg:
Δισκίο 20mg:

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή:

1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:

1.5 Περιγραφή- Συσκευασία:

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

1.7 Υπεύθυνος Κυκλοφορίας:

1.8 Παρασκευαστής:

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικές πληροφορίες

Η νιτρενδιπίνη είναι μια ουσία που ανήκει στην κατηγορία των ανταγωνιστών ασβεστίου και συγκεκριμένα στις διϋδροπυριδίνες. Η ουσία αυτή αναστέλλει την παθολογική εισροή ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα του μυοκαρδίου και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Αποτέλεσμα της δράσης του φαρμάκου είναι η μείωση της αρτηριακής πίεσης.

2.2 Ενδείξεις

Η νιτρενδιπίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αυξημένης αρτηριακής πίεσης.

2.3 Αντενδείξεις

Όπως ισχύει για τα περισσότερα φάρμακα η νιτρενδιπίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη και το θηλασμό.

Σε περίπτωση που είχατε αλλεργική αντίδραση ή κάποια ασυνήθιστη αντίδραση με άλλο φάρμακο της ίδιας κατηγορίας (ανταγωνιστές ασβεστίου), θα πρέπει να ενημερώσετε σχετικά τον γιατρό σας.

Η νιτρενδιπίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται ταυτόχρονα με το αντιβιοτικό ριφαμπικίνη.

Επίσης ενημερώστε το γιατρό σας, όταν η πίεσή σας είναι χαμηλή.

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση

2.4.1 **Γενικά:** Εάν υποφέρετε και από άλλες παθήσεις, όπως ηπατική ανεπάρκεια, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας. Επίσης θα πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας, εάν κατά τη χορήγηση εμφανιστεί πόνος στο στήθος.

2.4.2. **Ηλικιωμένοι:** Δεν υπάρχουν ειδικές προφυλάξεις ή ανάγκη προσαρμογής της δοσολογίας για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

2.4.3 **Κύηση:** Η χρήση της νιτρενδιπίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης απαγορεύεται.

2.4.4 **Γαλουχία:** Η χορήγηση της νιτρενδιπίνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού απαγορεύεται.

2.4.5 **Παιδιά:** Δεν υπάρχουν ειδικές προφυλάξεις ή ανάγκη προσαρμογής της δοσολογίας για τα παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία με νιτρενδιπίνη.

2.4.6 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Λόγω των διαφορετικών αντιδράσεων από άτομο σε άτομο, μπορεί να επηρεαστεί η ικανότητα ενεργούς συμμετοχής στην οδική κυκλοφορία ή το χειρισμό μηχανημάτων. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, την αντικατάσταση με διαφορετικό προϊόν και σε συνδυασμό με το οινόπνευμα.

2.4.7 **Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα:** Τα δισκία 10mg περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα ανεκτικότητας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή με σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Θα πρέπει να γνωρίζετε, ότι η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρενδιπίνης και άλλων φαρμάκων, που μειώνουν την αρτηριακή πίεση, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας, όταν ταυτόχρονα με τη νιτρενδιπίνη παίρνετε και άλλα φάρμακα όπως:

- Καρδιολογικά/αντιϋπερτασικά: β-αναστολείς, α-αδρενεργικοί αποκλειστές, διουρητικά, δακτυλίτιδα (διγοξίνη)
- Φάρμακα για τη θεραπεία του έλκους: σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη
- Ριφαμπικίνη
- Μυοχαλαρωτικά
- Χυμός grapefruit (γκρέιπφρουτ)

Αποφεύγετε τη λήψη της νιτρενδιπίνης με χυμό γκρέιπφρουτ γιατί έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει η δράση του και μπορεί να έχουμε μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η οποία μπορεί να διαρκέσει τουλάχιστον 3 ημέρες μετά την τελευταία λήψη του χυμού γκρέιπφρουτ.

Λόγω του ότι η νιτρενδιπίνη μεταβολίζεται μέσω ενός ενζυμικού συστήματος (κυτόχρωμα P450 3A4), είναι πιθανόν φάρμακα που αναστέλλουν (κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη, νεφαζοδόνη, βαλτροϊκό τρολεανδρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ροξιθρομυκίνη, αμπρεναβίρη, ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, νελφιναβίρη, σακουιναβίρη, quinupristin/dalfopristin), ή επάγουν αυτό το ενζυμικό σύστημα (φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτόνη, καρβαμαζεπίνη), να μεταβάλλουν τη βιοδιαθεσιμότητα της νιτρενδιπίνης και κατά συνέπεια το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα.

Επίσης ο συνδυασμός αποκλειστών διαύλων ασβεστίου και dantrolene είναι δυνητικά επικίνδυνος. Έχει περιγραφεί σε ζώα ότι μετά από έγχυση dantrolene έχει προκληθεί κοιλιακή μαρμαρυγή.

2.6 Δοσολογία

Η δοσολογία πρέπει να καθορίζεται τη βαρύτητα της υπέρτασης. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με (10mg νιτρενδιπίνης=

Η συνήθης δοσολογία είναι:

1 δισκίο των 10mg 2 φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ) ή

1 δισκίο των 20mg 1 φορά την ημέρα (πρωί)

Η ανώτερη δοσολογία που μπορείτε να πάρετε, μετά από συνεννόηση με το γιατρό σας είναι 40mg ημερησίως (1X2 δισκία νιτρενδιπίνης 20mg).

Ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία

Η νιτρενδιπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Επομένως συνιστάται, οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία-να-ξεκινούν τη θεραπεία μετη χαμηλότερη δυνατή δόση (5mg νιτρενδιπίνης = 1/2 δισκίο νιτρενδιπίνης 10mg /ημέρα), με προσεκτική παρακολούθηση της κλινικής ανταπόκρισης μιας και το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα του φαρμάκου μπορεί να είναι πιο έντονο και παρατεταμένο.

Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν απαιτείται ιδιαίτερη προσαρμογή της δοσολογίας.

Χορήγηση

Το δισκίο καταπίνεται κατά κανόνα ολόκληρο με grapefruit) μετά

(ΟΧΙ μαζί με χυμό

Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη διάρκεια της

Η ευαίσθητη στο φως δραστική ουσία νιτρενδιπίνη προστατεύεται από φύλλο αλουμινίου. Για αυτό το λόγο, τα δισκία θα πρέπει να αφαιρούνται από τη συσκευασία τους αμέσως πριν από τη χρήση.

2.7 Υπερδοσολογία- Αντιμετώπιση

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας/τοξικότητας, παρατηρήθηκε μια αύξηση της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών (έξαψη, πονοκέφαλος, μείωση της αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία/ βραδυκαρδία).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, απαιτείται άμεση νοσοκομείο, όπου γίνεται η κατάλληλη αντιμετώπιση

ασθενή στο

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων:

2.8 Τι πρέπει να γνωρίζετε στην περίπτωση που παραλείψετε να πάρετε μία δόση

Εάν έχετε παραλείψει μία δόση, θα πρέπει να αντικαταστήσετε το ταχύτερο δυνατό. Η επόμενη δόση θα πρέπει για τα δισκία 10mg να είναι 12 ώρες και για τα δισκία 20mg, 24 ώρες.

2.9 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως κάθε φάρμακο, έτσι και η NITRENDIPINE μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Πολλές από αυτές έχουν σχέση με επικίνδυνες και υποχωρούν αμέσως μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της κατηγορίας αυτής είναι οι ακόλουθες: πτονοκέφαλος, έξαψη, κοκκίνισμα προσώπου, πρήξιμο στους αστραγάλους, ταχυκαρδία και ζαλάδα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: εύκολη κόπωση, αδυναμία, ναυτία και διάρροια.

Σπανιότερα μπορεί να εμφανισθούν: δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στους μύες, τρεμούλα, νευρικότητα, πόνος στο στήθος, παραισθησία, δερματικές αντιδράσεις και μείωση της πίεσης του αίματος κάτω από το φυσιολογικό. Στην περίπτωση αυτή μπορεί να έχετε λιποθυμία ή τάση για λιποθυμία. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας, οποίος πιθανώς να σας μειώσει τη δοσολογία.

Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας παρατηρήθηκαν γυναικομαστία και υπερπλασία των ούλων, τα οποία υποχώρησαν τελείως μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις παρατηρήθηκαν: διαταραχές στην όραση, διαταραχές στην-ηπατική-λειτουργία-(αύξηση-της-αλκαλικής-φωσφατάσης και/ή στην SGOT, SGPT), καθώς και πολυουρία, η οποία όμως μπορεί από ιατρικής πλευράς να είναι επιθυμητή σε ασθενείς με αυξημένη αρτηριακή πίεση.

Σε κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας, ο οποίος θα σας δώσει τις απαραίτητες οδηγίες (συνέχιση της θεραπείας, διακοπή, προσαρμογή της δοσολογίας, εργαστηριακό έλεγχο).

2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία.

Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει, μην το χρησιμοποιήσετε.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Η νιτρενδιπίνη, η δραστική ουσία του φαρμάκου, είναι φωτοευαίσθητη. Για το λόγο αυτό, τα δισκία θα πρέπει να αφαιρούνται από τη συσκευασία τους αμέσως πριν από τη χρήση.

Φυλάσσετε το φάρμακο σε μέρος δροσερό και σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη από 25°C.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουττίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα, θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

Όπως όλα τα φάρμακα να φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά.

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

-Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.

-Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόενημερώστε αμέσως το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

-Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεσθε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

-Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.

- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μη κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που έχουν ήδη λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιος μας με αρ 39155/24-10-96(Ορθή Επανάληψη 27-2-1998)

Κοινοποίηση:

Ετ.: BAYER ΕΛΛΑΣ ΑΒΕΕ
Σωρού 18-20 15125 ΜΑΡΟΥΣΙ ΑΘΗΝΑ

Αποδέκτες για ενέργεια:

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Δ/νση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/νση Ασφαλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορύζη 6, 117 43 Αθήνα
6. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακούλου 99, 115 27 Αθήνα
8. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

ΑΚΡΙΒΕΣ ΑΝΤΙΓΡΑΦΟ



ΙΩΑΝΝΑ ΚΙΤΙΑΚΗ

9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
11. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
12. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παιδών "Π.& Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί Αθήνα
13. ΣΦΕΕ
Λ.Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας
152 33 Χαλάνδρι, Αθήνα
14. Πανελλήνια 'Ενωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
15. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοϊού
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 N. Ερυθραία Αττικής
16. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
17. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5, 103 51 Αθήνα
18. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/νση Αξιολόγησης Προϊόντων
 - α) Τμήμα Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων
 - β) Γραμματεία Α' τμήματος Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
2. Δ/νση Πληροφόρησης & Δημ. Σχέσεων
3. Δ/νση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
4. Δ/νση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
5. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου

IT6/09