

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cordipin XL 40 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet modifitseeritud vabastav tablett sisaldab 40 mg nifedipiini.

INN. Nifedipinum

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos (28,5 mg/tabletis).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritud vabastav tablett

Tabletid on punakaspruunid, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon. Krooniline stabiilne ja vasospastiline stenokardia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annust kohandatakse alati vastavalt konkreetse patsiendi seisundile ja vajadustele. Ravitoimet tuleb jälgida ja ravimi annuseid kohandada vastavalt vererõhu väärtusele ja/või stenokardiahoogude sagedusele ja raskusastmele.

Cordipin XL'i tavaline alg- ja säilitusannus kõigi näidustuste puhul on 1 tablett (40 mg) ööpäevas. Maksimaalne soovitatav annus on 2 tabletti (80 mg) üks kord ööpäevas. Tavaliselt kohandatakse annuseid järk-järgult, 7...14-päevaste intervallidega.

Manustamisviis

Tablette tuleb võtta koos klaasitäie veega enne hommikusööki, selle ajal või pärast seda. Tablette ei tohi poolitada, purustada ega närida. Ravimit tuleb võtta regulaarselt ning iga päev ühel ja samal ajal. Ravimit ei tohi võtta ettenähtust suuremates annustes. Kui annus ununeb võtmata, peab selle sisse võtma niipea kui võimalik. Ent kui järgmise planeeritud annuseni jääb vaid mõni tund, tuleb unustatud annus jätta võtmata. Sellisel juhul tuleb võtta ainult järgmine planeeritud annus selleks ettenähtud ajal. Annuseid ei tohi kunagi kahekordistada.

Lapsed

Nifedipiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Praegu olemasolevaid andmeid nifedipiini kasutamise kohta hüpertensiooni raviks on kirjeldatud lõigus 5.1.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Nifedipiini ei tohi kasutada kardiovaskulaarse šoki korral.

Nifedipiini ei tohi kasutada kombinatsioonis rifampitsiiniga, sest ensüüminduktsiooni tõttu ei saavutata efektiivset plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega juhul, kui patsiendil on väga madal vererõhk (raske hüpotensioon, süstoolne rõhk <90 mmHg), väljendunud südamepuudulikkus või raske aordistenoos.

Nifedipiini tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui naise seisund vajab ravi nifedipiiniga. Nifedipiini tuleks kasutada üksnes raske hüpertensiooniga naistel, kelle haigus ei allu standardravile (vt lõik 4.6).

Nifedipiini ei ole soovitatav kasutada imetamise ajal, sest nifedipiin eritub rinnapiima ja ravimi väikeste koguste suukaudse imendumise mõju ei ole teada (vt lõik 4.6).

Nifedipiini manustamisel tuleb hoolikalt jälgida vererõhku ka siis, kui ravimit manustatakse koos intravenoosse magneesiumsulfaadiga, sest tekkida võib ülemäärane vererõhu langus, mis võib kahjustada nii ema kui loodet.

Maksafunktsiooni häiretega patsientidel võib olla vajalik hoolikas jälgimine ja raskete juhtude korral annuse vähendamine.

Nifedipiin metaboliseerub tsütokroom P450 3A4 süsteemi kaudu. Ravimid, mis teadaolevalt kas inhibeerivad või indutseerivad seda ensüümsüsteemi, võivad seetõttu mõjutada nifedipiini esmast maksapassaaži või kliirensit (vt lõik 4.5).

Ravimid, mis on tsütokroom P450 3A4 süsteemi nõrgad või mõõdukad inhibiitorid ja võivad seetõttu viia nifedipiini plasmakontsentratsiooni suurenemiseni, on näiteks:

- makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin),
- HIV vastased proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir),
- asooli-tüüpi seentevastased ravimid (nt ketokonasool),
- antidepressandid nefasodoon ja fluoksetiin,
- kinupristiin/dalfopristiin,
- valproehape,
- tsimetidiin.

Nende ravimite koosmanustamisel nifedipiiniga tuleb jälgida vererõhku ja vajadusel nifedipiini annust vähendada.

Ravim sisaldab laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, mis mõjutavad nifedipiini:

Nifedipiin metaboliseerub tsütokroom P450 3A4 süsteemi kaudu, mis asub nii soole limaskestas kui maksas. Ravimid, mis teadaolevalt inhibeerivad või indutseerivad seda ensüümsüsteemi, võivad suukaudsel manustamisel mõjutada nifedipiini esmast maksapassaaži või kliirensit (vt lõik 4.4).

Nifedipiini manustamisel koos järgmiste ravimitega peab arvestama nii koostoimete ulatust kui kestust.

Rifampitsiin

Rifampitsiin indutseerib tugevalt tsütokroom P450 3A4 süsteemi. Nifedipiini koosmanustamisel rifampitsiiniga väheneb oluliselt nifedipiini biosaadavus ja seetõttu nõrgeneb toime. Nifedipiini ja rifampitsiini koosmanustamine on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Järgmiste nõrga või mõõduka tugevusega tsütokroom P450 3A4 süsteemi inhibiitorite koosmanustamisel nifedipiiniga tuleb jälgida vererõhku ja vajadusel kaaluda nifedipiini annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin)

Nifedipiini ja makroliidantibiootikumide vahel ei ole koostoimete uuringuid läbi viidud. Teatud makroliidantibiootikumid pärsvad ensüüm CYP 3A4 poolt vahendatud teiste ravimite metabolismi, seetõttu ei saa nende ravimite koosmanustamisel välistada nifedipiini plasmakontsentratsiooni tõusu võimalust (vt lõik 4.4).

Asitromütsiinil, mis on keemilise struktuuri poolest sarnane makroliidantibiootikumidele, puudub CYP3A4 inhibeeriv toime.

HIV vastased proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir)

Kliinilist uuringut nifedipiini ja teatud HIV vastaste proteaasi inhibiitorite võimalike koostoimete hindamiseks ei ole veel läbi viidud. On teada, et sellesse rühma kuuluvad ravimid inhibeerivad tsütokroom P450 3A4 süsteemi. Lisaks inhibeerivad selle rühma ravimid *in vitro* tsütokroom P450 3A4 poolt vahendatavat nifedipiini metabolismi. Nende ravimite manustamisel koos nifedipiiniga ei saa välistada nifedipiini plasmakontsentratsiooni olulist tõusu vähenenud esmase maksapassaaži ja eritumise tõttu (vt lõik 4.4).

Asooli-tüüpi seentevastased ravimid (nt ketokonasool)

Seni ei ole veel läbi viidud koostoimete uuringut teatud asooli-tüüpi seentevastaste ravimite ja nifedipiini vahel. On teada, et selle rühma ravimid inhibeerivad tsütokroom P450 3A4 süsteemi. Nende ravimite suukaudsel manustamisel koos nifedipiiniga ei saa välistada nifedipiini süsteemse biosaadavuse olulist suurenemist esmase maksapassaaži vähenemise tõttu (vt lõik 4.4).

Fluoksetiin

Nifedipiini ja fluoksetiini võimalike koostoimete kohta ei ole veel kliinilist uuringut läbi viidud. Fluoksetiin pärrib *in vitro* tsütokroom P450 3A4 poolt vahendatavat nifedipiini metabolismi. Seetõttu ei saa välistada võimalust, et fluoksetiini samaaegsel kasutamisel suureneb nifedipiini sisaldus plasmas (vt lõik 4.4).

Nefasodoon

Kliinilist uuringut nifedipiini ja nefasodooni võimalike koostoimete hindamiseks ei ole veel läbi viidud. Nefasodoon inhibeerib teadaolevalt tsütokroom P450 3A4 poolt vahendatud teiste ravimite metabolismi. Seetõttu ei saa mõlema ravimi koosmanustamisel välistada nifedipiini plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõik 4.4).

Kinupristiin/ dalfopristiin

Kinupristiini/dalfopristiini manustamisel koos nifedipiiniga võib suurene viimase plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.4).

Valproehape

Ametlikke uuringuid nifedipiini ja valproehappe võimalike koostoimete hindamiseks ei ole läbi viidud. Kuna valproehappe toimel suureneb ensüümsüsteemi pärssimise tõttu struktuurilt sarnase kaltsiumikanali blokaatori nimodipiini plasmakontsentratsioon, ei saa välistada nifedipiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja seeläbi ka toime tugevnemist (vt lõik 4.4).

Tsimetidiin

Tsütokroom P450 3A4 inhibeerimise tõttu suureneb tsimetidiini toime nifedipiini plasmakontsentratsioon ja võib tugevneda antihüpertensiivne toime (vt lõik 4.4).

Muud koostoimed

Tsisapriid

Tsisapriidi ja nifedipiini samaaegne manustamine võib viia nifedipiini plasmakontsentratsiooni suurenemiseni.

Tsütokroom P450 3A4 süsteemi indutseerivad epilepsiavastased ravimid, nt fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal

Fenütoiin indutseerib tsütokroom P450 3A4 süsteemi. Koos fenütoiiniga manustamisel väheneb nifedipiini biosaadavus ja seeläbi ka toime. Mõlema ravimi koosmanustamisel tuleb jälgida ravivastust nifedipiinile ning vajadusel kaaluda nifedipiini annuse suurendamist. Kui ravimite koosmanustamise ajal suurendatakse nifedipiini annust, tuleb fenütoiinravi lõpetamisel kaaluda nifedipiini annuse vähendamist.

Ametlikke uuringuid nifedipiini ja karbamasepiini või fenobarbitaali võimalike koostoimete hindamiseks ei ole läbi viidud. Kuna mõlemad ravimid vähendavad ensüüminduktsiooni tõttu struktuurilt sarnase kaltsiumikanali blokaatori nimodipiini plasmakontsentratsiooni, ei saa välistada nifedipiini plasmakontsentratsiooni langust ja seeläbi ka toime vähenemist.

Nifedipiini toime teistele ravimitele:

Vererõhku langetavad ravimid

Nifedipiin võib tugevdada samaaegselt manustatavate antihüpertensiivsete ravimite vererõhku langetavat toimet, nt:

- diureetikumid,
- beetablokaatorid,
- AKE-inhibiitorid,
- AT-1 antagonistid,
- teised kaltsiumiantagonistid,
- alfa-adrenoblokaatorid,
- PDE5 inhibiitorid,
- alfa-metüüldopa.

Nifedipiini samaaegsel manustamisel koos beeta-adrenoretseptorite blokaatoritega tuleb patsienti hoolikalt jälgida, sest üksikjuhtudel on tekkinud ka südamepuudulikkuse süvenemine.

Digoksiin

Nifedipiini samaaegne manustamine koos digoksiiniga võib aeglustada digoksiini kliirensit ja suurendada seeläbi digoksiini plasmakontsentratsiooni. Seetõttu tuleb ettevaatusabinõuna patsienti jälgida digoksiini üleannustamise nähtude suhtes ja vajadusel (sõltuvalt digoksiini plasmakontsentratsioonist) peab glükosiidi annust vähendama.

Kinidiin

Nifedipiini samaaegne manustamine koos kinidiiniga on mõnedel juhtudel põhjustanud kinidiini kontsentratsiooni vähenemist; nifedipiinravi katkestamisel aga on ette tulnud kinidiini plasmakontsentratsiooni järsku suurenemist. Seetõttu on nifedipiini samaaegse manustamise alustamisel või lõpetamisel soovitatav jälgida kinidiini plasmakontsentratsiooni ja vajadusel kohandada kinidiini annust. Mõned autorid on teatanud nifedipiini plasmakontsentratsiooni tõusust mõlema ravimi koosmanustamisel, teised autorid ei ole nifedipiini farmakokineetika muutust täheldanud.

Kinidiini lisamisel nifedipiinravile tuleb seetõttu hoolikalt jälgida patsiendi vererõhku. Vajadusel tuleb nifedipiini annust vähendada.

Takroliimus

On tõestatud, et takroliimus metaboliseerub tsütokroom P450 3A4 süsteemi kaudu. Viimati avaldatud

andmed näitavad, et nifedipiiniga samaaegselt manustatud takroliimuse annust võib mõnedel juhtudel vähendada. Mõlema ravimi koosmanustamise korral tuleb jälgida takroliimuse plasmakontsentratsiooni ning vajadusel kaaluda selle ravimi annuse vähendamist.

Ravimi koostoimed toiduga:

Greibimahl

Greibimahl inhibeerib tsütokroom P450 3A4 süsteemi. Nifedipiini manustamine koos greibimahla põhjustab seetõttu nifedipiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja toimeaja pikenemist kas esmase maksapassaaži vähenemise või aeglustunud kliirensi tõttu. Selle tagajärjel võib vererõhku langetav toime tugevneda. Greibimahla regulaarse kasutamise järel võib selline toime kesta vähemalt 3 päeva pärast greibimahla viimast tarbimist. Nifedipiini kasutamise ajal tuleb seetõttu vältida greibi söömist/greibimahla joomist.

Muud koostoimed:

Nifedipiin võib põhjustada spektrofotomeetrilisel meetodil määratud vanilliinmandelhappe sisalduse suurenemist uriinis (valepositiivne tulemus). HPLC meetodi puhul ei ole tulemused mõjutatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nifedipiini tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui naise seisund vajab ravi nifedipiiniga. Nifedipiini tuleks kasutada üksnes raske hüpertensiooniga naistel, kelle haigus ei allu standardravile (vt lõik 4.4).

Rasedate kohta puuduvad adekvaatsed ja kontrollitud uuringud.

Olemasolevad andmed ei ole piisavad ravimi kahjuliku toime välistamiseks lootele või vastsündinule.

Loomkatsetes on ilmnenu nifedipiini embrüotoksiline, fetotoksiline ja teratogeenne toime.

Kliiniliste andmete alusel ei ole täheldatud spetsiifilist prenataalset riski. Siiski on teatud perinataalse asfüksia, keisrilõike vajaduse, enneaegsuse ning emakasisese kasvupeetuse sagenemisest. Ei ole selge, kas need teated on tingitud kaasuvast hüpertensioonist, selle ravist või ravimi teatud toimest.

Imetamine

Nifedipiini eritub rinnapiima. Nifedipiini kontsentratsioon piimas on peaaegu võrreldav kontsentratsiooniga ema seerumis. Toimeainet kiiresti vabastavate ravimvormide puhul on soovitatav rinnaga toitmist edasi lükata 3...4 tundi pärast ravimi manustamist, et vähendada lapse kokkupuudet nifedipiiniga (vt lõik 4.4).

Fertiilsus

Üksikutel kunstliku viljastamise juhtudel on kaltsiumiantagoniste (sh nifedipiini) seostatud pöörduvate biokeemiliste muutustega spermatoosidi peaosas, mis võivad kahjustada sperma omadusi. Meestel, kellel on ilma selge põhjuseta korduvalt ebaõnnestunud kunstliku viljastamise teel isaks saamine, võib võimaliku põhjusena kahtlustada kaltsiumiantagonistide (nifedipiini) kasutamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Reaktsioonid ravimile on individuaalselt erineva intensiivsusega ning võivad mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. See kehtib eriti ravi alustamise, ravimi vahetamise ja samaaegse alkoholi tarvitamise suhtes.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on toodud nifedipiini platseebikontrolliga uuringutes täheldatud kõrvaltoimed CIOMS III esinemissageduse kategooriate järgi (kliiniliste uuringute andmebaas: nifedipiin n=2661; platseebo

n=1486; seisuga 22.02.2006 ning ACTION uuring: nifedipiin=3825; platseebo n=3840):
Tulbas "sage" loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus oli alla 3%, välja arvatud tursed (9,9%) ja peavalu (3,9%).

Nifedipiini kasutamise käigus kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedused on kokku võetud allolevas tabelis. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$). Kõrvaltoimed, mida on täheldatud ainult turuletulekujärgselt ning mille esinemissagedust ei saa hinnata, on loetletud tulbas „Teadmata sagedusega“.

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata sagedusega
Vere ja lümfisüsteemi häired				Agranulotsütoos Leukopeenia
Immuunsüsteemi häired		Allergiline reaktsioon Allergiline turse/angioödeem (sh kõriturse*)	Sügelus Urtikaaria Lööve	Anafülaktiline/ anafülaktoidne reaktsioon
Psühhiaatrilised häired		Ärevus Unehäired		
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüperglükeemia
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Vertiigo Migreen Pearinglus Treemor	Paresteesia Düsesteesia	Hüpesteesia Somnolentsus
Silma kahjustused		Nägemishäired		Silmavalu
Südame häired		Tahhükardia Südamepekslemine		Rindkerevalu (stenokardia)
Vaskulaarsed häired	Tursed Vasodilatatsioon	Hüpotensioon Minestus		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks Ninakinnisus		Düspnoe
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus	Seedetrakti- ja kõhuvalu Iiveldus Düspepsia Kõhupuhitus Suukuivus	Igemete hüperplaasia	Oksendamine Gastro-ösofageaalne refluks
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse mööduv suurenemine		Ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Erüteem		Toksiline epidermaalne nekrolüüs Valgustundlikkusreaktsioon Palpeeritav purpur
Lihaskoe ja liigesed		Lihaskrambid		Liigesvalu

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata sagedusega
sidekoe kahjustused		Liigeste turse		Lihavalu
Neerude ja kuseteede häired		Polüuuria Düsuuria		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Erektsioonihäired		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Halb enesetunne	Ebaspetsiifiline valu Külmavärinad		

*= võib olla eluohtlik.

Maliigse hüpertensiooni ja hüpovoleemiaga dialüüsipatsientidel võib vasodilatatsiooni tulemusena tekkida vererõhu märgatav langus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Nifedipiini raske mürgistuse korral on täheldatud järgmisi sümptomeid: Teadvushäired kuni koomani, vererõhu langus, südame rütmihäired (tahhükardia, bradükardia), hüperglükeemia, metaboolne atsidoos, hüpoksia ja kardiogeenne šokk koos kopsatursega.

Ravi

Ravi eesmärgiks on toimeaine elimineerimine ja stabiilse kardiovaskulaarse seisundi taastamine.

Kui ravimit on manustatud suu kaudu, on näidustatud põhjalik maoloputus, vajadusel koos peensoole irrigatsiooniga.

Nifedipiini pikendatud toimeajaga preparaatide üleannustamise korral peab eliminatsioon olema võimalikult põhjalik ning hõlmama ka peensoolt, et vältida toimeaine edasist imendumist.

Hemodialüüs ei ole otstarbekas, kuna nifedipiin ei ole dialüüsitav, kuid plasmaferees on soovitatav (ulatuslik seonduvus plasmavalkudega, suhteliselt väike jaotusruumala).

Bradüarütmiaid võib ravida sümptomaatiliselt beeta-adrenomimeetikumidega, eluohtlike bradüarütmiate korral soovitakse ajutist kardiostimulaatorit.

Kardiogeensest šokist ja arteriaalsest vasodilatatsioonist tingitud hüpotensiooni võib ravida kaltsiumiga (10...20 ml 10% kaltsiumglükonaadi lahust aeglaselt veeni manustada, vajadusel korrata). Selle tulemusena võib kaltsiumi plasmataase ulatuda normi ülemise piirini või veidi üle selle. Kui kaltsiumiga ei saavutata piisavat vererõhu tõusu, manustatakse lisaks vasokonstriktoriseid sümptomimeetikume (dopamiini või noradrenaliini). Nende ravimite annused määratakse kindlaks ainult saavutatud toime järgi.

Veremahu suurendamine peab südame ülekoormuse ohu tõttu toimuma ettevaatlikult.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed kaltsiumikanali blokaatorid, dihidropüridiini derivaadid;
ATC-kood: C08CA05.

Toimemehhanism

Nifedipiin on kaltsiumiantagonist, mis inhibeerib kaltsiumi sissevoolu müokardiotsüütidesse ning koronaarterite ja perifeersetes veresoontes silelihasrakkudesse.

Farmakodünaamilised toimed

Nifedipiin on koronarodilataator, langetades koronaarterite silelihastoonust ning parandades seeläbi hapniku transporti. Samaaegselt vähendab ta perifeerset resistentsust (järelkoormust), langetades koormust südamele, mille tulemusena väheneb ka müokardi hapnikutarve. Süsteemsete arterite ja arterioolide dilatatsiooni ja perifeerse resistentsuse vähenemise tulemusena alaneb ka kõrgeenenud vererõhk.

Baroretseptorite reflektorse aktiveerumise tulemusena võivad eriti ravi alguses suurendada südame löögisagedus ja minutimaht. Pikaajalise nifedipiinravi tulemusena aga saavutavad nii südame löögisagedus kui ka minutimaht ravieelsed väärtused.

Lapsed

Ägeda ja pikaajalise hüpertensiooni ravi võrdlevaid andmeid nifedipiini ja teiste antihüpertensiivsete ravimite erinevate ravimvormide ja annustega on piiratud hulgal.

Nifedipiini antihüpertensiivne toime on tõestatud, kuid annustamissoovitused, pikaajaline ohutus ja kardiovaskulaarne mõju ei ole veel kindlaks tehtud. Puuduvad laste ravimvormid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nifedipiin imendub peaaegu täielikult 5...10 minuti jooksul. Korduva manustamise puhul saabub maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis 5,0 (\pm 2,7) tunniga. Ravimi biosaadavus on 91%. Samaaegsel toidu tarvitamisel saabub maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis kiiremini. Kontsentratsioon vereseerumis on tühja kõhuga manustamisega võrreldes kõrgem, kuid biosaadavus ise ei muutu. Ühtlase tasemega kontsentratsioonid annustamisperioodi lõpul (miinimumkontsentratsioonid) saavutatakse juba esimese annuse manustamise järgselt.

Jaotumine

Nifedipiin seondub 94...99% ulatuses plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Neerupuudulikkusega, hemodialüüsi saavatel, maksatsirroosiga ja südame isheemiatõvega patsientidel on seonduvus valkudega vähenenud. Nifedipiin ega tema metaboliidid ei kumuleeru kudedes.

Biotransformatsioon

Nifedipiin metaboliseerub peaaegu täielikult maksas tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 kaudu. Metaboliidid on farmakoloogiliselt inaktiivsed. Maksakahjustusega patsientidel on metabolism mõnevõrra aeglasem.

Eritumine

80% metaboliitidest eritub organismist uriiniga ning ülejäänud osa väljaheitega. Ainult väike osa nifedipiinist eritub muutumatul kujul uriiniga. Eliminatsiooni poolväärtusaeg 14,0 (\pm 6,0) tundi. Mõnevõrra võib see näitaja olla pikenenud neerukahjustuse korral.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Uuritud on mitmeid katseloomi. Hiirtel, rottidel ning küülikutel läbi viidud uuringutes täheldati preparaadi intraperitoneaalsel, subkutaansel ja suukaudsel manustamisel vähest toksilisust.

Märkimisväärsed tundlikkust kindlaks tehtud ei ole. DL₅₀ väärtused olid suukaudsel manustamisel hiirtel 421...572 mg/kg kehakaalu kohta, rottidel 950...1078 mg/kg, küülikutel 250...500 mg/kg ning kassidel 100 mg/kg. Ellujäänud katseloomadel kadusid toksilise toime sümptomid kiiresti ning täielikult. Emas- ja isasloomade vahel märkimisväärsed erinevusi ei täheldatud.

Subakuutne, subkrooniline ja krooniline suukaudse manustamise toksilisus

Rottidel teostatud uuringutes täheldati nifedipiini suurte annuste suukaudsel manustamisel samuti vähest toksilisust. Kui jätta välja annusest sõltuv fosfolipiidide sisalduse suurenemine südames ja maksas subkroonilise toksilisuse uuringu käigus, olid annused, mille manustamisel kahjustust ei ilmnenud, 75 korda suuremad kui terapeutilised annused inimestel. Ainult annuste 800 (1200 HTD) ning mingil määral ka annuse 400 mg/kg ööpäevas korral esines selgelt väljendunud toksilisi toimeid.

Reproduktsioonitoksilisus

On tõestatud, et nifedipiin põhjustab teratogeenset toimet rottidel, hiirtel ja küülikutel, millega kaasnevad varvaste anomaaliad, jäsemete väärarengud, suulaelõhe, rinnaku lõhe ja roiete arenguhäired. Varvaste anomaaliad ja väärarengud võivad olla põhjustatud emaka verevarustuse vähenemisest, kuid neid on täheldatud ka loomadel, keda on nifedipiiniga ravitud ainult pärast organogeneesi perioodi. Nifedipiini manustamine oli seotud mitmesuguste embrüotoksiliste, platsentotoksiliste ja fetotoksiliste toimetega, millega kaasnesid tiinuse katkemine (rotid, hiired, küülikud), väikesed platsentad ja alaarenenud koorionihatud (ahvid), embrüonaalsed ja fetaalsed surmad (rotid, hiired, küülikud) ning tiinuse pikenemine/neonataalse elulemuse langus (rotid; teistel liikidel ei hinnatud). Kõik annused, mis olid seotud teratogeensete, embrüotoksiliste või fetotoksiliste toimetega, olid toksilised ka emale, ning ületasid mitmekordselt maksimaalset lubatud annust inimesel (vt lõik 4.6).
Iaiaulatuslik *mutageensuse* uuring (Ames'i test) andis negatiivse tulemuse.
Nifedipiini pikaajalisel kasutamisel kliinilises praktikas ei ole *kartsinogeenset* toimet täheldatud (negatiivne oli ka Ames'i test).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Pulbriline tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos (E464)
Magneesiumstearaat (E572)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Õhuke polümeerikate:

Hüpromelloos (E464)
Makrogool 6000
Makrogool 400
Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Talk.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (Alumiinium/PVC/PVDC- punane foolium). 40 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid, 20 tabletti pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

169197

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.08.2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.11.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014