

## 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.

##### *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.

##### *Eakad (> 65-aastased)*

Nifedipiini farmakokineetika on eakatel muutunud, seega võib osutada vajalikuks väiksem nifedipiini säilitusannus.

##### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge, mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning vajalik võib olla annuse vähendamine. Nifedipiini farmakokineetikat ei ole raske maksakahjustusega patsientidel uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Neerukahjustusega patsiendid*

Farmakokineetiliste andmete alusel ei ole annuste kohandamine neerukahjustusega patsientidel vajalik (vt lõik 5.1).

### 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.

### **4.3 Vastunäidustused**

Cordipin XL on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes
- kardiovaskulaarne šokk
- raskekujuline aordi stenoos
- ebastabiilne stenokardia
- müokardiinfarkt (esimese nelja nädala jooksul)
- kombinatsioonis rifampitsiiniga, sest ensüüme indutseeriva toime tõttu ei saavuta nifedipiin efektiivset plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5)
- enne raseduse 20. nädalat ja imetamise ajal (vt lõik 4.6)

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Eriti hoolikas meditsiiniline jälgimine on vajalik järgnevatel juhtudel:

- raskekujuline hüpotensioon (süstoolne rõhk <90 mmHg)
- väljendunud südamepuudulikkus
- maliigse hüpertensiooni ja hüповoleemiaga dialüüsipatsiendid (vasodilatatsiooni tulemusena võib tekkida vererõhu märgatav langus)
- rasedus (vt lõigud 4.3 ja 4.6)

Maksafunktsiooni häiretega patsientidel võib olla vajalik hoolikas jälgimine ja annuse vähendamine. Nifedipiini farmakokineetikat ei ole raske maksakahjustusega patsientidel uuritud. Seetõttu tuleb raske maksakahjustusega patsientidel nifedipiini kasutada ettevaatusega.

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 seenevastased ravimid (nt ketokonasool),
- antidepressandid nefasodoon ja fluoksetiin,
- kinupristiin/dalfopristiin,
- valproehape,
- tsimetidiin
- tritsüklilised antidepressandid, vasodilataatorid,
- tsisapriid.

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

Nifedipiin on vastunäidustatud enne 20. rasedusnädalat. Nifedipiini tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui naise seisund vajab ravi nifedipiiniga. Nifedipiini tuleb kasutada üksnes raske hüpertensiooniga naistel, kelle haigus ei allu standardravile (vt lõik 4.6).

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

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

#### **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 allpool nimetatud järgmiste ravimitega peab arvestama nii koostoimete ulatust kui kestust.

##### Ravimid, mis inhibeerivad tsütokroom P450 3A4 süsteemi

Nifedipiini koosmanustamisel järgmiste nõrga või mõõduka tugevusega tsütokroom P450 3A4 süsteemi inhibiitoritega tuleb jälgida vererõhku ja vajadusel nifedipiini annust kohandada (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 seenevastased ravimid (nt ketokonasool)*

Seni ei ole veel läbi viidud koostoimete uuringut teatud asooli-tüüpi seenevastaste 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 pärsvib *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 toimel nifedipiini plasmakontsentratsioon ja võib tugevneda antihüpertensiivne toime (vt lõik 4.4).

#### *Tritsükklilised antidepressandid, vasodilataatorid*

Antihüpertensiivne toime võib tugevneda.

#### *Tsisapriid*

Tsisapriidi ja nifedipiini samaaegne manustamine võib viia nifedipiini plasmakontsentratsiooni suurenemiseni.

#### Ravimid, mis indutseerivad tsütokroom P450 3A4 süsteemi

#### *Rifampitsiin*

Rifampitsiin on tugev tsütokroom P450 3A4 süsteemi indutseerija. Nifedipiini koosmanustamisel rifampitsiiniga väheneb oluliselt nifedipiini biosaadavus ja seetõttu efektiivsus väheneb. Nifedipiini ja rifampitsiini koosmanustamine on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *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.

#### *Beetablokaatorid*

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.

#### *Teofülliin*

Nifedipiin võib suurendada teofüllüüliini plasmakontsentratsiooni.

#### *Vinkristiin*

Nifedipiin vähendab vinkristiini eliminatsiooni, mis võib suurendada selle kõrvaltoimeid. Seetõttu tuleb kaaluda vinkristiini annuse vähendamist.

#### *Tsefalosporiinid*

Tsefalosporiinide (nt tsefiksiim) ja nifedipiini koosmanustamisel on teatatud tsefalosporiinide plasmakontsentratsiooni suurenemisest.

#### *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 greibimahlaga põhjustab seetõttu nifedipiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja toimeaja pikendamist kas esmase maksapassaaži vähenemise või aeglustunud kliirensi tõttu. Selle tagajärjel võib vererõhku langetav toime tugevneda. Greibimahl regulaarse kasutamise järel võib selline toime kesta vähemalt 3 päeva pärast greibimahl viimast tarbimist. Nifedipiini kasutamise ajal tuleb seetõttu vältida greibi söömist/greibimahl 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 tuleb 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 ilmnunud nifedipiini embrüotoksiline, fetotoksiline ja teratogeenne toime.

Kliiniliste andmete alusel ei ole täheldatud spetsiifilist prenataalset riski. Siiski on teatatud 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.

Kaltsiumikanali blokaatorite, sh nifedipiini kasutamisel rasedatel tokolüütilise ainenäna (vt lõik 4.8) on täheldatud ägeda kopsuturse tekkimist, eriti seoses mitmikraseduse (kaks või enam loodet), intravenoosse manustamisviisi ja/või samaaegse beeta-2-agonistide kasutamisega.

### Imetamine

Nifedipiin 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 peas, 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**

- Väga sage ( $\geq 1/10$ )
- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
- Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Järgnevalt on toodud nifedipiini platseebokontrolliga 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. Kõrvaltoimed, mida on täheldatud ainult turuletulekujärgselt ning mille esinemissagedust ei saa

hinnata, on loetletud tulbas „Teadmata“.

<b>Organsüsteemi klass (MedDRA)</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>				Leukopeenia Aneemia Trombotsütopeenia Trombotsütopeeniline purpur	Agranulotsütoos	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Allergiline reaktsioon Allergiline turse/angioödeem (sh kõriturse <sup>1</sup> ) Sügelus Lööve	Urtikaaria		Anafülaktiline anafülaktoid reaktsioon
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			Ärevusreaktsioonid Unehäired			
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>				Hüperglükeemia		
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Vertiigo Pearinglus Nõrkus	Migreen Treemor Paresteesia/düsesteesia Somnolentsus/väsimus Närvilisus			Hüpesteesia
<b>Silma kahjustused</b>			Nägemishäired			Silmavalu
<b>Südame häired</b>		Südamepekslemine	Tahhükardia Rindkerevalu (stenokardia <sup>2</sup> )		Müokardiinfarkt <sup>2</sup>	
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Ödeem (sh perifeerne ödeem)	Vasodilatatsioon (sh nahaõhetus)	Hüpotensioon Minestus			
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>			Ninaverejooks Ninakinnisus Düspnoe			Kopsuturse <sup>3</sup>
<b>Seedetrakti häired</b>		Kõhukinnisus	Seedetrakti- ja kõhuvalu Iiveldus Düspepsia Kõhupuhitus Suukuivus	Igemete hüperplaasia Anoreksia Puhitus Rõhitsemine		Oksendamine Gastro-ösofageaalne refluks
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			Maksaensüümide aktiivsuse mõõduv suurenemine	Ikterus		
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Erütromüalgia, eriti ravi alguses Higistamine	Erüteem	Allergilised valgustundlikkuse reaktsioonid Palpeeritav	Eksfoliatiivne dermatiit	Toksiline epidermaalne nekrolüüs

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmat
				purpur		
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>			Lihaskrambid Liigeste turse Lihavalu			Liigesvalu
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			Polüuuria Düsuuria Neerupuudulik- kusega kaasnev võimalik neerufunktsiooni ajutine halvenemine			
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>			Erektsioonihäired	Günekomastia, mis on nifedipiini ravi katkestamise järgselt pöörduv		
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Halb enesetunne	Mittespetsiifiline valu Külmavärinad			

<sup>1</sup>= võib olla eluohtlik.

<sup>2</sup>= vahetevahel, eriti ravi alguses, võib esineda stenokardiat või olemasoleva stenokardiaga patsientidel võib suurendada haigushoogude sagedus, kestus ja raskusaste. Üksikujuhtudel on teatatud südameinfarktist.

<sup>3</sup>= on teatatud kopsuturse juhtudest nifedipiini kasutamisel raseduse ajal tokolüüsiks (vt lõik 4.6).

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://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 kopsutursega.

### 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 soovitatakse 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 vasokonstriktoreid sümpatomimeetikume (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 koronaararterite ja perifeersetes veresoontes silelihasrakkudesse.

#### Farmakodünaamilised toimed

Nifedipiin on koronarodilataator, langetades koronaararterite 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 suurenedada 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 metabolismi mõnevõrra aeglasem.

#### Eritumine

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ägeda toksilisuse, korduvtoksilisuse ning mutageense ja tumorigeense potentsiaali mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

*In vivo* ja *in vitro* mutageensuse uuringud andsid negatiivseid tulemusi, mistõttu võib nifedipiini mutageense toime inimesele välistada.

Pikaajaline (2 aastat) uuring rottidel ei tõestanud nifedipiini tumorigeenset toimet.

Kolmel loomaliigil (rott, küülik, hiir) läbi viidud eksperimentaaluurinud andsid tõestust teratogeense toime kohta, sealhulgas varvaste anomaaliad, jäsemete malformatsioonid, suulaelõhe, rinnaku lõhe ja roiete malformatsioonid. Varvaste anomaaliad ja jäsemete malformatsioonid võivad olla põhjustatud emaka verevarustuse vähenemisest, kuid neid on täheldatud ka loomadel, keda on nifedipiiniga ravitud ainult pärast organogeneesi perioodi.

Nifedipiini manustamist on seostatud erinevate embrüotoksiliste, platsentotoksiliste ja fetotoksiliste toimetega, sealhulgas kängunud looted (rotid, hiired, küülikud), väikesed platsentad ja alaarenenud koorioni hatud (ahvidel), embrüonaalsed surmad ja loote surmad rottidel (hiirtel, küülikutel), ülekantud rasedus/neonataalse elulemuse vähenemine (rottidel; teistel loomaliikidel ei ole hinnatud). Kõik annused, mida seostati loomadel teratogeense, embrüotoksilise või fetotoksilise toimega, olid emasloomale toksilised ja inimesele soovitatud maksimaalsest annusest mitmeid kordi suuremad (vt lõik 4.6).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Pulbriline tselluloos (E460)

Laktoosmonohüdraat

Hüpromelloos (E464)

Magneesiumstearaat (E470b)

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**

August 2020