

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lusopress 20 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 20 mg nitrendipiini.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Tabletid.

Kollased või rohekaskollased, veidi kaksikkumerad tabletid ($2,6 \pm 0,2$ mm), poolitusjoonega ühel pool. Lusopress (nitrendipiin) 20 mg tabletid saab poolitusjoone abil jagada kaheks võrdseks annuseks, mis sisaldavad 10 mg nitrendipiini.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Primaarne arteriaalne hüpertensioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi nitrendipiiniga peab põhinema patsiendi individuaalsetel vajadustel ja hüpertensiooni raskusel ning toimuma arsti järelevalve all.

Kui ei ole teisiti määratud, on soovitatav annus täiskasvanutele 20 mg üks kord päevas hommikuti või 10 mg kaks korda päevas hommikul ja õhtul (vastab 20 mg nitrendipiinile ööpäevas).

Kui on vajalikud suuremad annused, võib ööpäevast annust järk-järgult suurendada kuni 20 mg kaks korda päevas, hommikul ja õhtul (vastab 40 mg nitrendipiinile ööpäevas).

Kui on vajalik annust vähendada, tuleb võtta 10 mg nitrendipiini hommikul. Kroonilise maksahaiguse või neerupuudulikkusega patsientidel on aeglustunud ravimi metabolism ja eritumine. Seetõttu on tingimata vajalik annuse individuaalne kohandamine kaasuva haiguse raskuse alusel.

Lapsed ja noorukid

Lusopress 20 mg tablettide ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud.

Eakad patsiendid

Et eakatel patsientidel on nitrendipiini farmakokineetika muutunud, võib neil vajalik olla väiksem nitrendipiini säilitusannus võrreldes nooremate patsientidega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus nitrendipiini, teiste 1,4-dihüdropüridiini suhtes teoreetilise ristreaktiivsuse riski tõttu või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- šokk (sealhulgas kardiogeenne šokk);
- aordiklapi kõrge astme stenoos;
- äge müokardiinfarkt (esimese nelja nädala jooksul);

- ebastabiilne stenokardia;
- raske hüpotensioon;
- rasedus ja imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dekompenseeritud südamepuudulikkuse või vasaku vatsakese raske talitlushäire, maksa- või neeruhäirete või glaukoomiga patsientidel tuleb ravimit kasutada ettevaatlikult ja meditsiinilise järelevalve all.

On kirjeldatud aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemist. Seetõttu soovitatakse perioodiliselt kontrollida maksatalitlust ning vajaduse korral ravi katkestada.

Ülitundlikkuse tekkimisel ravimi suhtes, mis väljendub nahalööbe või tugeva sügelusena, tuleb ravi lõpetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nitrendipiin metaboliseeritakse tsütokroom P-450 3A4 süsteemi poolt, mis paikneb mao limaskestas ja maksas. Seda süsteemi pidurdavad ja indutseerivad ravimid võivad muuta nitrendipiini toimeid ja kliirensit.

Beetablokaatorid ja/või muud antihüpertensiivsed ravimid

Kombinatsioonid muude antihüpertensiivsete ravimitega on tavaliselt hästi talutavad. Siiski võivad nitrendipiini toimed nende kombinatsioonide kasutamisel tugevneda. Kui kaasuvalt manustatakse beetablokaatoreid, soovitatakse patsienti regulaarselt kontrollida, sest ravimi hüpotensiivne toime võib tugevneda.

Alfablokaatorid

Pärast samaaegset ravi alfablokaatoritega (nagu prasosiin) täheldati rasket hüpotensiooni.

Antiarütmikumid

Kaltsiumikanalite antagonistid võivad tugevdada antiarütmiliste ravimite (nagu amiodaroon ja kinidiin) negatiivset inotroopset toimet, indutseerida siinussõlme aktiivsuse blokaadi ja põhjustada atrioventrikulaarset blokaadi.

Diureetikumid

Samaaegne ravi diureetikumidega võib esialgu põhjustada naatriumi suurenenud eritumist uriiniga.

Müorelaksandid

Nitrendipiin võib tugevdada müorelaksantide, nt pankurooniumi või vekurooniumi toimete intensiivsust ja kestust.

Tsimetidiin, ranitidiin

Tsimetidiin ja vähemal määral ranitidiin võivad suurendada nitrendipiini sisaldust plasmas, tugevdades sellega ravimi toimet.

Digoksiin

Pärast samaaegset manustamist koos digoksiiniga on oodatav digoksiini plasmasisalduse suurenemine. Isegi digoksiini üleannustamise sümptomite puudumisel tuleb patsiente jälgida. Vajaduse korral tuleb digoksiini annust vähendada.

Rifampitsiin

Rifampitsiin on tsütokroom P450 isoensüümi 3A4 tugev indutseerija. Samaaegse ravi korral rifampitsiiniga on nitrendipiini biosaadavus oluliselt vähenenud (nagu ka teiste dihhüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanalite blokaatorite puhul). Seetõttu on vererõhku langetav toime vähenenud.

Greibimahl

Greibimahl pidurdab nitrendipiini oksüdatiivset ainevahetust. Seega suurenevad greibimahla tarvitamisel nitrendipiini plasmakontsentratsioonid ja selle antihüpertensiivsed toimed.

Greibimahla regulaarsel kasutamisel võivad sellised toimed püsida vähemalt 3 päeva pärast mahla viimast tarvitamiskorda.

Võimalikud koostoimed

Fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin

Põhjalikumaid uuringuid, mis hindaksid koostoimeid nitrendipiini ja krambivastaste ravimite vahel, ei ole läbi viidud. Siiski on teada, et fenütoiin, fenobarbitaal ja karbamasepiin on tsütokroom P450 isoensüümi 3A4 võimalikud indutseerijad. Samaaegne ravi krambivastaste ravimite ja nitrendipiinisarnase ehitusega ravimitega vähendab oluliselt nende ravimite biosaadavust. Seetõttu on oodatav vastav nitrendipiini biosaadavuse vähenemine, millele järgneb annuse suurendamise vajadus. Pärast samaaegse ravi lõpetamist nitrendipiini ja krambivastaste ravimitega on vajalik nitrendipiini annuse vähendamine alla esialgset väärtust.

Ketokonasool, itrakonasool, flukonasool

Põhjalikumaid uuringuid, mis hindaksid koostoimeid nitrendipiini ning ketokonasooli, itrakonasooli ja flukonasooli vahel, ei ole läbi viidud. On teada, et seda tüüpi ravimid inhibeerivad tsütokroom P450 isoensüümi 3A4 ja on kirjeldatud mitmeid koostoimeid dihhüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanalite blokaatoritega. Seetõttu ei saa samaaegsel suukaudsel ravil koos nitrendipiiniga välistada nitrendipiini süsteemse biosaadavuse massiivset suurenemist vähenenud metaboliseerumise tõttu esmasel maksapassaažil. Samaaegse ravi korral tuleb jälgida vererõhku ja vajaduse korral kaaluda nitrendipiini annuse vähendamist.

Nefasodoon

Nitrendipiini ja nefasodooni koostoime formaalseid uuringuid ei ole läbi viidud. Siiski võib see antidepressant tugevalt inhibeerida tsütokroom P450 3A4 süsteemi, mistõttu on samaaegsel manustamisel koos nefasodooniga tõenäoline nitrendipiini plasmakontsentratsiooni suurenemine.

Valproehape

Põhjalikumaid uuringuid, mis hindaksid koostoimeid nitrendipiini ja valproehappe vahel, ei ole läbi viidud. Et valproehappe manustamine põhjustab ensümaatilise inhibeerimise teel nimodipiini (nitrendipiini ehitusega sarnase ehitusega kaltsiumikanalite inhibiitor) plasmasisalduse suurenemist, ei saa välistada nitrendipiini plasmasisalduse suurenemise võimalust, millele järgneb tugevnenud toime.

Erütromütsiin, troleandomütsiin, klaritromütsiin, roksitromütsiin

Nitrendipiini ja ülamineitud makroliidide rühma kuuluvate antibiootikumide koostoime ulatuslikke uuringuid ei ole läbi viidud. Need antibiootikumid vähendavad tsütokroom P450 3A4 aktiivsust, mis osaleb teiste ravimite metabolismis. Makroliidide rühma kuuluvate antibiootikumide ja nitrendipiini samaaegsel manustamisel võib suureneda nitrendipiini plasmakontsentratsioon.

Amprenaviir, atasanaviir, ritonaviir, indinaviir, nelfinaviir, sakvinaviir

Nitrendipiini ja proteaasi inhibiitorite koostoime ulatuslikke uuringuid ei ole läbi viidud. Sellesse rühma kuuluvad ravimid on teadaolevalt potentsiaalsed tsütokroom P450 3A4 süsteemi inhibiitorid, mistõttu nitrendipiini plasmakontsentratsioon võib selle ravimi ja proteaasi inhibiitorite samaaegsel manustamisel suureneeda.

Kinupristiin/dalfopristiin

Eksperimentaalsed uuringud teise kaltsiumikanalite inhibiitori nifedipiiniga on näidanud, et selle samaaegsel manustamisel koos kinupristiini/dalfopristiiniga suureneb nifedipiini plasmakontsentratsioon. Kui neid ravimeid manustatakse korraga, tuleb jälgida patsiendi vererõhku ja vajaduse korral vähendada nitrendipiini annust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomkatsed emasloomadele toksiliste annustega näitasid järglastel embrüotoksilisi toimeid. Inimuuringuid ei ole läbi viidud. Ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada (vt lõik 4.3).

Nitrendipiin eritub väikestes kogustes rinnapiima. Kontsentratsioon rinnapiimas on proportsionaalne kontsentratsiooniga plasmas. Et uuringuid imikutel ei ole läbi viidud, tuleb imetamine ravi ajal nitrendipiiniga katkestada (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nitrendipiin võib mõnel patsiendil halveneda sõidukijuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Seda esineb sagedamini ravi alguses või ravi muutmisel, samuti alkoholi samaaegsel tarvitamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Nitrendipiini vasodilateerivast toimest tulenevad kõrvaltoimed (nt peavalu, punetus, kuumatunne ja perifeersed tursed) on tavaliselt mööduvad ja kerged. Ravi katkestamine võib olla vajalik ainult harvadel juhtudel. Nagu teiste vasodilataatorite puhul, võib mõnikord, eriti ravi alguses, esineda stenokardiahoo või olemasoleva stenokardia hoogude sageduse suurenemist, kestuse pikenemist ja raskuse süvenemist.

Eakatel patsientidel on pärast pikaajalist ravi harva esinenud günekomastiat.

Allolevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, millest on teatatud kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt, järgmiste sageduste alusel: väga sage (> 1/10); sage (> 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (> 1/1000 kuni < 1/100); harv (> 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
		Nitrendipiin
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia	Väga harv
	Agranulotsütoos	Väga harv
Ainevahetus- toitumishäired ja	Söögiisu vähenemine	Harv
Psühhiaatrilised häired	Närvilisus	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Pearinglus	Sage
	Paresteesia	Aeg-ajalt
	Treemor	Aeg-ajalt

Silma kahjustused	Nägemise ähmastumine	Aeg-ajalt
Südame häired	Südamepekslemine	Sage
	Tahhükardia	Sage
	Stenokardia	Aeg-ajalt
	Müokardiinfarkt	Harv
Vaskulaarsed häired	Vasodilatatsioon	Väga sage
	Punetus	Väga sage
	Hüpotensioon	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Iiveldus	Sage
	Kõhukinnisus	Aeg-ajalt
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt
	Gastralgia	Aeg-ajalt
	Düspepsia	Aeg-ajalt
	Oksendamine	Aeg-ajalt
	Igemete hüperplaasia	Harv
Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide sisalduse suurenemine	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Allergiline dermatiit (sealhulgas sügelus, urtikaaria, lööve)	Aeg-ajalt
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	Polüuuria	Aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Günekomastia	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeersed tursed	Sage
	Nõrkus	Sage

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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nitrendipiini toksilistest toimetest inimesel ei ole teatatud.

Üleannustamise korral on võimalikud järgmised toimed: näo punetus, vererõhu oluline langus (tsirkulatoorse kollapsiga) ja südamelöögisageduse muutused (bradükardia, tahhükardia).

Nitrendipiini toksilisi toimeid saab elimineerida antidoot kaltsiumglükonaadi intravenoosse manustamisega.

Pärast suukaudset manustamist on soovitatav maoloputus. Kui siiski manustatakse kõhulahtisteid, tuleb arvestada kaltsiumiantagonistidest tingitud soolelihaste inhibeerimist kuni soolte atooniani. Et nitrendipiin ei ole dialüüsiv, ei ole hemodialüüs soovitatav. Plasmaferees on siiski soovitatav (tugev seondumine plasmavalkudega, suhteliselt väike jaotusruumala). Bradükardiat tuleb ravida sümptomaatilisel atropiini või ortsiprenaliiniga. Eluohtliku bradükardia korral on vajalik ajutine südamestimulaator.

Kardiogeensest šokist ja arteriaalsest vasodilatatsioonist põhjustatud hüpotensiooni korral on soovitatav kaltsiumi (1...2 g kaltsiumglükonaat intravenoosselt), dopamiini (kuni 25 µg/kg minutis), dobutamiini (15 µg/kg minutis), adrenaliini või noradrenaliini manustamine. Annuseid tuleb kohandada terapeutilise toime saavutamiseni. Kaltsiumisisaldust tuleb hoida normi ülemise piiri lähedal või veidi suurenenuna.

Südame ülekoormuse riski tõttu tuleb vältida lisavedelike manustamist ja soovitatav on hemodünaamika jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: peamiselt vaskulaarsete toimetega selektiivsed kaltsiumikanalite blokaatorid, dihidropüridiini derivadid

ATC-kood: C08 CA08

Nitrendipiin, struktuurilt nifedipiiniga sarnane dihidropüridiini rühma kuuluv kaltsiumikanalite blokaator, on antihüpertensiivsete omadustega vasodilataator. Nitrendipiin blokeerib erutusjärgse kaltsiumiioonide vabanemise südame- ja veresoonte silelihastes, inhibeerides sellega ATPaasi poolt müofibrillide kontraktsiooni aktiveerimist. Nitrendipiinil on suur selektiivsus veresoonte silelihaste suhtes. Tema peamine toime on perifeerse vaskulaarse vastupanu vähenemine koos sellest tuleneva vererõhu langusega.

Eksperimentaalsed farmakoloogilised uuringud on näidanud, et ravimil on antihüpertensiivne, pärgartereid laiendav, pärgarterite spasmi vastane ja müokardi kaitsev toime. Edasised eksperimentaalsed andmed lubavad oletada, et nitrendipiin vähendab amüloid beeta akumulustumist ajus, mis on Alzheimeri tõve peamine patogeneetiline mehhanism.

Nitrendipiin ei avalda olulist toimet kesknärvisüsteemile, suhtelisele motoorsele aktiivsusele ega seedetrakti passaažile.

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga kliiniline uuring SYST-EUR (SYSTolic Hypertension in EUROpe) näitas insuldiriski vähenemist 42% (95% CI: 17...60%; $p = 0,003$) ja kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate riski vähenemist 31% (95% CI: 14...45%; $p < 0,001$) pärast mediaanset kaheaastast järeljälgimist 4695 eakal patsiendil, kellel esines isoleeritud hüpertensioon.

Kaitsvat toimet neerudele täheldati lisaks *post hoc* analüüsiga: neerufunktsiooni kerge kahjustuse esinemissagedus vähenes 64% (95% CI: 0...84%; $p = 0,04$) ja proteinuuria risk vähenes 33% (95% CI: 5...54%; $p = 0,03$).

Vaskulaarse dementsuse projektis ($n = 2418$), mis oli osa uuringust SYST-EUR, vähenes dementsuse, sealhulgas Alzheimeri tõve, vaskulaarse ja segatüüpi dementsuse, esinemissagedus 50% (95% CI: 0...76%), 7,7 juhult 1000 patsiendiaasta kohta platseeborühmas 3,8 juhuni aktiivse ravi rühmas (21 vs. 11 patsienti, $p = 0,05$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Nitrendipiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi, kuid allub ulatuslikule esmase passaaži metabolismile. Absoluutne biosaadavus on vahemikus 10...20%, sõltudes osaliselt ravimvormist. Pärast korduvat manustamist suureneb biosaadavus umbes 40%-ni.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 2 tunni jooksul nii ühekordsel ($C_{max} = 13,4$ ng/ml) kui korduval manustamisel ($C_{max} = 23,2$ ng/ml).

Poolväärtusaeg on 2,5...22,5 tundi. Ravimi kumuleerumist ei ole täheldatud.

Valkudega seonduvus on ligikaudu 98% (polaarsete metaboliitide seonduvus plasmavalkudega on umbes 70...80%).

Nitrendipiin metaboliseerub maksas peamiselt püridiintuuma dehüdrogeenimisel, esterrühmade hüdrolyüsil karboksüülhapete tasemel ning metüülrühmade hüdroksüülimisel koos sellele järgneva konjugeerumisega glükuroonhappega. Vähem kui 0,1% suukaudsest annusest on uriinist leitav muutumatul kujul ja umbes 80% on leitav uriinist 96 tunni jooksul polaarsete metaboliitidena.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Äge toksilisus (LD_{50}) pärast suukaudset manustamist oli hiirtel 2775...2910 mg/kg, rottidel üle 10 000 mg/kg ja koertel 213,3 mg/kg. LD_{50} pärast intravenooset manustamist oli hiirtel 33,4 mg/kg ja rottidel 17,8 mg/kg. Intraperitoneaalselt süstitud nitrendipiin andis rottidel tulemuseks LD_{50} annused üle 200 mg/kg.

Krooniline toksilisus

Toksilisi toimeid ei ilmnenu nitrendipiini suukaudsel manustamisel koertele annustes kuni 7,5 mg/kg päevas 30 päeva jooksul ja 2,5 mg/kg päevas 180 päeva jooksul ning rottidele annustes kuni 200 mg/kg/ päevas 30 päeva jooksul ja 75 mg/kg päevas 180 päeva jooksul.

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Naatriumlaurüülsulfaat
Magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Sisepakend: blister, mis koosneb kolmekordsest lamineeritud lehest (polüamiid/alumiinium/PVC), mis on kuumutades kinnitatud alumiiniumfooliumist tagakülje külge.

Välispakend: pappkarp.

Pakendi suurus: 28 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.

Strada 6 - Edificio L

20089 Milanofiori - Rozzano (MI)

Italia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

254499

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.04.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014