

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Adalat Oros, 20 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Adalat Oros, 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Adalat Oros, 60 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 20, 30 või 60 mg nifedipiini.
INN. *Nifedipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Stenokardia. Arteriaalne hüpertensioon. Raynaud' sündroom.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Suukaudne.

Annustamine

Ravi peab olema kohandatud vastavalt haige vajadustele.

Annust suurendatakse järk-järgult, vastavalt kliinilisele pildile. Nõrgenenud maksafunktsiooniga haiget tuleb hoolikalt jälgida ja rasketel juhtudel võib olla vajalik annuse vähendamine.

Kui pole määratud teisiti, on täiskasvanutele soovitatavad järgmised annused:

Üks 20, 30 või 60 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett üks kord ööpäevas.

Tavaliselt alustatakse ravi 30 mg üks kord ööpäevas. Kui algannusena on aktsepteeritud 20 mg üks kord päevas, võib selle kasutamist kaaluda, kui see on meditsiiniliselt näidustatud. Vahepealsed annused nt 40 mg või 50 mg, saab kombineerides 20 mg + 20 mg või 20 mg + 30 mg toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette. Sõltuvalt haiguse raskusest ja preparaadi taluvusest võib annust järk-järgult suurendada kuni 120 mg-ni üks kord ööpäevas.

Manustamine koos CYP3A4 inhibiitorite või CYP3A4 indutseerijatega võib nõuda nifedipiini annuse kohaldamist või nifedipiini manustamisest loobumist (vt lõik 4.5).

Ravi kestus

Ravi kestuse määrab raviarst.

Manustamine

Tabletid neelatakse alla tervelt koos vähese vedelikuga sõltumatult söögiaegadest. Vältida tuleb greibimahla joomist (vt lõik 4.5).

Tabletti ei tohi enne alla neelamist katki närida ega purustada!

Lisainformatsioon patsientide erirühmade kohta

Lapsed

Nifedipiini ohutus ja efektiivsus alla 18-aasta vanustel lastel ei ole kindlaks tehtud. Hetkel olemasolevad andmed nifedipiini kasutamise kohta hüpertensiooni ravis on ära toodud lõigus 5.1.

Eakad patsiendid

Farmakokineetiliste andmete alusel ei ole annuse kohaldamine üle 65-aasta vanustel patsientidel vajalik.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning tõsisematel juhtudel võib olla vajalik annuse vähendamine.

Neerukahjustusega patsiendid

Farmakokineetiliste andmete alusel ei ole annuse kohaldamine neerukahjustusega patsientidel vajalik (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Adalat Oros't ei tohi kasutada ülitundlikkuse korral toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes (vt lõigud 4.4 ja 6.1).

Nifedipiini ei tohi manustada kardiovaskulaarse šoki korral.

Adalat Oros'e tablette ei tohi kasutada patsientidel, kellel on tehtud proktokolektoomia järgselt ileostoom Kocki kotiga.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega juhul, kui haigel on väga madal vererõhk (tugev hüpotensioon, süstoolne rõhk <90 mm Hg), südamepuudulikkus või raske aordistenoos.

Nifedipiini ei tohi kasutada raseduse ajal, v.a juhul kui see on vajalik naise kliinilise seisundi tõttu. Nifedipiini tuleks kasutada vaid raske hüpertensiooniga naistel, kellel standardravi ei toimi (vt lõik 4.6).

Nifedipiini ei soovitata rinnaga toitmise ajal kasutada, kuna see eritub rinnapiima. Ei ole teada, mis toimed kaasnevad sellega, kui suukaudselt manustatuna imendub lapse organismi väike annus nifedipiini (vt lõik 4.6).

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

Sarnaselt teiste mitte-deformeeruvate materjalidega tuleb Adalat Oros'e manustamisega olla ettevaatlik olemasoleva raskekujulise seedetrakti ahenemusega patsientidel, sest võib esineda obstruktsiooni

sümptomaatikat. Väga harvadel juhtudel võivad tekkida besoaarid, mis võivad vajada kirurgilist sekkumist.

Üksikjuhtudel on ilma eelneva seedetrakti haigestumiseta täheldatud obstruktsiooni sümptomaatikat.

Röntgenuuringul baariumiga võib Adalat Oros anda valepositiivse tulemuse (täitumisdefekt polüübiks interpreteerituna).

Maksapuudulikkusega patsientidel võib olla vajalik hoolikas jälgimine ja raskete juhtude korral annuse vähendamine (vt lõik 5.2).

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 inhibiitorid ja võivad seetõttu viia nifedipiini plasmakontsentratsiooni suurenemiseni, on näiteks:

- makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin);
- anti-HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir);
- asool-tüüpi seentevastased ained (nt ketokonasool);
- antidepressandid nefasodoon ja fluoksetiin;
- kinupristiin/dalfopristiin;
- valproehape;
- tsimetidiin.

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

Annuse tiitrimine nifedipiini ööpäevase maksimaalse annuseni 120 mg võib anda ööpäevase annuse kohta maksimaalseks naatriumi koguseks 2 mmol. Sellega peab arvestama kontrollitud soolasisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Kasutamist patsientide erirühmadel vt lõik 4.2.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, mis mõjutavad nifedipiini:

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

Nifedipiini manustamisel koos järgmiste ravimitega peab arvestama nii koostoime ulatust, kui selle kestust.

Rifampitsiin

Rifampitsiin indutseerib tugevalt tsütokroom P450 3A4 süsteemi. Nifedipiini koosmanustamisel rifampitsiiniga väheneb nifedipiini biosaadavus oluliselt 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 koostoimeuuringuid läbi viidud. Teatud makroliidantibiootikumid pärsvad ensüüm CYP 3A4 poolt vahendatud teiste ravimite metabolismi,

seega ei saa nende ravimite koosmanustamisel välistada nifedipiini plasmakontsentratsiooni tõusmise võimalust (vt lõik 4.4).

Asitromüsiin, mis on keemilise struktuuri poolest sarnane makroliididele, ei pärsi CYP3A4.

Anti-HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir)

Kliinilist uuringut nifedipiini ja teatud anti-HIV proteaasi inhibiitorite võimalike koostoimetest ei ole veel läbi viidud. On teada, et sellesse rühma kuuluvad ravimid inhibeerivad tsütokroomsüsteemi P450 3A4. Lisaks inhibeerivad selle rühma ravimid *in vitro* tsütokroom P450 3A4 vahendatavat nifedipiini metabolismi. Kasutades neid ravimeid samaaegselt nifedipiiniga ei ole välistatud, et nifedipiini sisaldus plasmas oluliselt tõuseb vähenenud esmase maksapassaaži ja eritumise tõttu (vt lõik 4.4).

Asool-tüüpi seentevastased ravimid (nt ketokonasool)

Seni ei ole veel koostoimeuuringut teatud asooli-tüüpi seenevastaste ravimite ja nifedipiini vahel läbi viidud. On teada, et selle rühma ravimid inhibeerivad tsütokroom P450 3A4 süsteemi. Suukaudselt koos nifedipiiniga manustatuna 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 kliinilist uuringut läbi viidud. Fluoksetiin takistab *in vitro* tsütokroom P450 3A4 poolt vahendatavat nifedipiini metabolismi. Seetõttu ei saa välistada võimalust, et samaaegsel fluoksetiini kasutamisel tõuseb nifedipiini plasmasisaldus (vt lõik 4.4).

Nefasodoon

Kliinilist uuringut nifedipiini ja nefasodooni võimaliku koostoime 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 koosmanustamisel nifedipiiniga võib suurenda viimase kontsentratsioon vereplasmas (vt lõik 4.4).

Valproehape

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

Tsimetidiin

Ensüüm tsütokroom P450 3A4 inhibeeriva toime tõttu suurendab tsimetidiin nifedipiini kontsentratsiooni vereplasmas ja võib potentseerida nifedipiini antihüpertensiivset toimet (vt lõik 4.4).

Teised koostoimed

Tsisapriid

Tsisapriidi ja nifedipiini samaaegne manustamine võib viia nifedipiini kontsentratsiooni suurenemisele vereplasmas.

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

Fenütoiin indutseerib tsütokroom P450 3A4 süsteemi. Manustamisel koos fenütoiiniga väheneb nifedipiini biosaadavus ja sellega ka toime. Mõlema ravimi koosmanustamisel tuleb jälgida ravivastust nifedipiinile ning vajadusel kaaluda nifedipiini annuse suurendamist. Kui ravimite koosmanustamise ajal nifedipiini annust suurendatakse, 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 vähenemist ja seega ka toime vähenemist.

Nifedipiini toime teistele ravimitele

Vererõhku langetavad ravimid

Nifedipiin võib tugevdada teiste antihüpertensiivsete ravimite vererõhku langetavat toimet, nt:

- diureetikumid,
- beeta-adrenoblokaatorid,
- AKE-inhibiitorid,
- angiotensiin I (AI) retseptori antagonistid,
- teised kaltsiumiantagonistid (nt diltiaseem),
- alfa-adrenoblokaatorid,
- PDE5 inhibiitorid,
- alfa-metüüldopa.

Nifedipiini manustamisel samaaegselt koos beeta-adrenoretseptorite blokaatoritega tuleb patsienti hoolikalt jälgida, sest üksikjuhtudel on südamepuudulikkus süvenenud.

Digoksiin

Nifedipiini samaaegne manustamine koos digoksiiniga võib vähendada digoksiini eritumist ja seega suurendada digoksiini plasmakontsentratsiooni. Seetõttu tuleb patsienti ettevaatusabinõuna hoolikalt 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 on üksikjuhtudel tekkinud kinidiini plasmakontsentratsiooni järsk suurenemine. Seetõttu tuleb nifedipiini koosmanustamise alustamisel või katkestamisel jälgida kinidiini kontsentratsiooni vereplasmas ja vajadusel muuta 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 vahendusel. 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.

Ravim-toit koostoimed

Greibimahl

Greibimahl inhibeerib tsütokroom P450 3A4 süsteemi. Nifedipiini manustamine koos greibimahlaga põhjustab seetõttu nifedipiini plasmakontsentratsiooni tõusu ja toimeaja pikenemist kas esmase maksapassaazi vähenemise või vähenenud 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 (vt lõik 4.2).

Muud koostoimed

Nifedipiin võib põhjustada uriinis vanilliinmandelhappe sisalduse suurenemist spektrofotomeetrilisel meetodil määrates. HPLC meetodi puhul ei ole tulemused mõjutatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nifedipiini ei tohi raseduse ajal kasutada, v.a juhul kui see on vajalik naise kliinilise seisundi tõttu. Nifedipiini tuleks kasutada vaid raske hüpertensiooniga naistel, kellel standardravi ei toimi (vt lõik 4.4). Rasedate naiste kohta puuduvad adekvaatsed ja kontrollitud uuringud.

Olemasolev teave on ebapiisav välistamiseks sündimata lapsel ja vastsündinul kõrvaltoimete tekkimise võimalust.

Loomkatsetes on ilmnenud nifedipiini embrüotoksiline, fetotoksiline ja teratogeenne toime (vt lõik 5.3).

Olemasolevate 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 nähud on tingitud kaasuvast hüpertensioonist, selle ravist või ravimi teatud toimest.

Imetamine

Nifedipiin eritub rinnapiima. Nifedipiini kontsentratsioon rinnapiimas on peaaegu võrdne ema plasmakontsentratsiooniga. Vähendamaks nifedipiini toimet lapsele, tuleks toimeainet kiiresti vabastavate ravimvormide kasutamisel imetada (või rinnapiima välja pumbata) 3...4 tundi pärast ravimi manustamist.

Fertiilsus

Üksikutel kunstliku viljastamise juhtudel on kaltsiumi antagonistide (sh nifedipiini) seostatud pöörduvate biokeemiliste muutustega spermatoosoidi peaosas, mis võivad kahjustada sperma omadusi. Meestel, kellel ilma nähtava põhjuseta on ebaõnnestunud kunstliku viljastamise teel isaks saamine, võib põhjusena kahtlustada kõnesoleva ravimi kasutamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Reaktsioonid ravimile on isikuti varieeruva intensiivsusega ning võivad häirida autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. See kehtib eriti ravi alustamise, ravimi vahetamise ja samaaegse alkoholi tarvitamise korral.

4.8 Kõrvaltoimed

Alljärgnevalt on toodud kõrvaltoimed nifedipiini platseebo-kontrolliga uuringutest CIOMS III esinemissageduste järgi (kliiniliste uuringute andmebaas: nifedipiin n=2661; platseebo n=1486; 22.02.2006 seisuga ning ACTION uuring: nifedipiin n=3825; platseebo n=3840).

Veerus "sage" loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus oli alla 3%, välja arvatud tursed (9,9%) ja peavalu (3,9%).

Nifedipiini sisaldavate toodete kasutamise käigus ilmnenud kõrvaltoimete esinemissagedus on kokku võetud allolevas tabelis. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud 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, mis esinesid ainult turustamisjärgselt ning mille esinemissagedust ei saa hinnata, on loetletud tulbas „Teadmata“.

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				Agranulotsütoos Leukopeenia
Immuunsüsteemi häired		Allergiline reaktsioon Allergiline turse/angioödeem (sh kõriturse*)	Pruuritus Urtikaaria Lööve	Anafülaktilised/ anafülaktoidsed reaktsioonid
Psühhiaatrilised häired		Ärevus Unehäired		

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüperglükeemia
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Vertiigo Migreen Pearinglus Treemor	Paresteesia/ düsesteesia	Hüpesteesia Somnolentsus
Silma kahjustused		Nägemishäired		Valu silmas
Südame häired		Tahhükardia Südamepekslemine		Valu rinnaku taga (stenokardia)
Vaskulaarsed häired	Turse (sh perifeerne turse) Vasodilatatsioon	Hüpotensioon Minestus		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiiniumi häired		Ninaverejooks Ninakinnisus		Düspnoe
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus	Seedetrakti- ja kõhuvalu Iiveldus Düspepsia Kõhupuhitus Suukuivus	Igemete hüperplaasia	Besoar Düsfaagia Soole obstruktsioon Soole haavand Oksendamine Gastroösofageaalne refluks
Maksa- ja sapiteede häired		Maksaensüümide taseme mõõduvõtt		Ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Erüteem		Toksiline epidermaalne nekroolüüs Fotosensitiivsuse allergilised reaktsioonid Palpeeritav purpura
Lihaskoe ja sidemete kahjustused		Lihaskrambid Liigesturse		Artralgia Müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Polüuuria Düsuuria		
Reproduktiivse süsteemi häired		Erektsioonihäired		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Halb enesetunne	Ebaspetsiifiline valu Külmavärinad		

*= võib olla eluohtlik

Maliigse hüpertensiooni ja hüповoleemiaga dialüüsipatsientidel võib vasodilatsiooni tulemusel 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 kopsutursega.

Üleannustamise ravi

Ravi eesmärgiks on toimeaine elimineerimine ja stabiilse kardiovaskulaarse seisundi taastamine. Kui ravimit on võetud suukaudselt, on näidustatud põhjalik maoloputus, vajadusel koos peensoole irrigatsiooniga.

Nifedipiini prolungeeritult vabastavate tablettide 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 (kõrge valgusiduvus, suhteliselt väike jaotusruumala).

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

Kardiogeensest šokist ja arteriaalsest vasodilatsioonist tulenenud hüpotensiooni võib ravida kaltsiumiga (10...20 ml 10%-list 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 vasokonstriktorseid 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: kaltsiumikanalite blokaatorid, ATC-kood: C08CA05

Nifedipiin on 1,4-dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumiantagonist. Kaltsiumiantagonistid vähendavad kaltsiumiioonide transmembraanset voolu rakku läbi aeglaste kaltsiumikanalite. Nifedipiin toimib iseäranis müokardi rakkudele ning koronaarterite ja perifeersetes veresoontes silelihasrakkudele.

Lapsed

Ägeda ja pikaajalise hüpertensiooni ravi võrdlevad andmed nifedipiini ja teiste antihüpertensiivsete ravimite erinevate ravimvormide ja annustega on piiratud.

Nifedipiini antihüpertensiivsed toimed on tõestatud, kuid annustamissoovitused, pikaajaline ohutus ja kardiovaskulaarne mõju ei ole veel kindlaks tehtud. Puuduvad pediaatrilised ravimvormid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Nifedipiini toimeainet prolungeeritult vabastavatest tablettidest vabaneb nifedipiin ühtlase kiirusega 24 tunni vältel. Toimeaine vabaneb tabletist läbi membraani ühtlase kiirusega osmootse protsessi tulemusel; vabanemise kiirus ei sõltu seedetrakti pH väärtusest ega soole motiilsusest. Tableti bioloogiliselt inertne komponent jääb seedetraktis liikudes muutumatuks ja väljub organismist roojaga lahustumatu kestana.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub nifedipiin peaaegu täielikult. Esmase maksapassaaži tõttu on suukaudselt kapslites manustatud nifedipiini biosaadavus 45...56%. Püsikontsentratsiooni tingimustes on nifedipiini toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide biosaadavus võrreldes nifedipiini kapslitega 68...86%. Manustamine söögi ajal pikendab imendumisaega mõnevõrra, kuid ei mõjuta vabaneva aine koguhulka.

Ravimi plasmakontsentratsioon jõuab pärast nifedipiini toimeainet prolungeeritult vabastava tableti esimese annuse manustamist maksimaalsele tasemele umbes 6...12 tunni järel. Mitmepäevase manustamise järel püsib ravimi kontsentratsioon vereplasmas sellel tasemel küllalt stabiilsena ja muutub 24-tunniste annustamisintervallide vältel (0,9...1,2) vähe.

Alljärgnevas tabelis on toodud ravimi maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas (C_{max}) ja selle saabumiseks kulunud aeg (t_{max}).

	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)
Adalat Oros, 20 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett	6...9	4...16*
Adalat Oros, 30 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett	20...21	12...15*
Adalat Oros, 60 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett	43...55	7...9*

*ei ole täpselt määratav ühtlase plasmanivoo tõttu

Jaotumine

Nifedipiin seondub umbes 95% ulatuses plasmavalkudega (albumiiniga). Intravenoosse manustamise järgselt on poolväärtusaeg 5...6 minutit.

Biotransformatsioon

Pärast peroraalset manustamist metaboliseerub nifedipiin sooleseinas ja maksas, eeskätt oksüdatiivse protsessi tulemusena. Metaboliidid farmakodünaamilist aktiivsust ei oma.

Nifedipiin eritub metaboliitidena peamiselt neerude ja umbes 5...15% ulatuses sapi ja väljaheite kaudu. Muutumatu on toimeainet leitud ainult jälgedena (alla 0,1%) uriinis.

Eritumine

Lõplik poolväärtusaeg tavapärase ravimvormi (nifedipiini kapslite) kasutamise korral on 1,7...3,4 tundi. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ei ole nifedipiini toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide puhul oluline parameeter, kuna toimeaine kontsentratsioon püsib vereplasmas ühtlasena toimeaine vabanedes ja absorbeerudes.

Pärast viimase annuse vabanemist ja imendumist väheneb lõpuks plasmakontsentratsioon poolväärtusajaga, mis on sarnane konventsionaalsetele ravimvormidele.

Neerufunktsiooni kahjustuse korral farmakokineetikas võrreldes tervete vabatahtlikega olulisi muutusi ei esine.

Maksapuudulikkuse korral on totaalne kliirens vähenenud. Rasketel juhtudel võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühe ja korduva annuse toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeense potentsiaali konventsionaalsed prekliinilised uuringud ei ole näidanud mingit spetsiaalset ohtu inimestele.

Reproduktsioonitoksilisus: Nifedipiinil on näidatud teratogeenset toimet rottidel, hiirtel ja küülikutel, sealhulgas varvaste anomaaliad, jäsemete malformatsioonid, suulae lõhe, 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), väiksed 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.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüpromelloos,
polüetüleenoksiid,
magneesiumstearaat,
naatriumkloriid,
punane raudoksiid (E 172),
tselluloosatsetaat,
polüetüleenglükool 3350,
hüdroksüpropüülselluloos,
propüleenglükool,
titaandioksiid (E 171).
must trükivärv Opacode*

*Opacode'i koostis: šellaki glasuur, isopropüülalkohol, must raudoksiid, butüülalkohol, propüleenglükool, ammoniumhüdroksiid.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 mg, 30 mg ja 60 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid; 28 või 98 tabletti blisterpakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Adalat Oros toimeainet prolungeeritult vabastavas tablettis on ravim mitteimenduvast kestas, millest toimeaine vabastatakse aeglaselt organismi, kus see imendub. Kui see protsess on lõppenud, eritub tühi tablett organismist ning seda võib märgata väljaheites.

Adalat Oros'e valgustundlik toimeaine on nii pakendis kui väljaspool seda kaitstud valguse eest. Tablette peab kaitsma niiskuse eest, seetõttu tohib neid fooliumpakendist välja võtta vaid vahetult enne kasutamist.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Adalat Oros 20 mg 287299
Adalat Oros 30 mg 112795
Adalat Oros 60 mg 287199

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Adalat Oros 20 mg

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.12.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

Adalat Oros 30 mg

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

Adalat Oros 60 mg

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.12.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud: märtsis 2014