

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CORINFAR RETARD, 20 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 20 mg nifedipiini.  
INN. *Nifedipinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.  
Kollased, ümmargused, kaksikkumerad, 10 mm diameetriga, poolitusjooneta tabletid.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon. Stabiilne stenokardia.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annused määratakse individuaalselt olenevalt haige seisundist ja tundlikkusest ravimi suhtes. Soovitava ravitoime saavutamiseks suurendatakse annuseid järk-järgult. Mõnede tserebrovaskulaarsete haigustega patsiente ravida väiksemate annustega.

Üldjuhul on annused järgmised:

*Krooniline stabiilne ja vasospastiline stenokardia:* keskmine ööpäevane annus on 20 mg 2 korda ööpäevas. Vajadusel võib annust järk-järgult suurendada kuni 40 mg-ni 2 korda ööpäevas.

Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 80 mg (4 tabletti).

*Hüpertooniatõbi:* soovitatav keskmine ööpäevane annus on 20 mg 2 korda ööpäevas. Vajadusel võib annust järk-järgult suurendada kuni 40 mg-ni 2 korda ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 80 mg (4 tabletti).

*Ravi viis ja kestus.* CORINFAR RETARD toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid võetakse sisse pärast sööki koos vedelikuga, neid ei tohi katki närida. Söögi ajal manustamisel ravimi imendumine aeglustub, kuid ei vähene. Soovitatav intervall kahe üksikannuse vahel on 12 tundi (hommikul ja õhtul), minimaalselt 4 tundi. Ravi kestuse otsustab arst. Pikaajalisel ja suurte annuste kasutamisel tuleb ravi lõpetada annuste järk-järgulise vähendamise teel.

Kuna toimeaine nifedipiin on tundlik valguse suhtes, ei tohi toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette poolitada, sest sellisel juhul ei ole enam tagatud kaitse valguse eest, mis on saavutatud õhukese polümeerikatte abil.

### *Lapsed*

Nifedipiini ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

### *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**

- Teadaolev ülitundlikkus nifedipiini või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Kardiovaskulaarse šokk.
- Kombinatsioon rifampitsiiniga, sest ensüüme indutseeriva toime tõttu ei pruugi nifedipiini sisaldus plasmas jõuda piisava tasemeni (vt lõik 4.5).

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

Ettevaatust tuleb rakendada patsientidel, kellel on väga madal vererõhk (raske hüpotensioon, süstoolne rõhk alla 90 mmHg); manifesteerunud südamepuudulikkus või raskekujuline aordistenoos.

Nifedipiini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul kui naise kliinilise seisundi tõttu on näidustatud ravi nifedipiiniga. Nifedipiini kasutamine peab piirduma naistega, kellel on raskekujuline hüpertensioon, mis ei allu standardravile (vt lõik 4.6).

Nifedipiini ei soovitata kasutada imetamise ajal, sest on teateid, mille kohaselt nifedipiin eritub rinnapiima. Nifedipiini toimeid suukaudsete väikeste annuste imendumisel ei teata (vt lõik 4.6).

Nifedipiini manustamisel tuleb hoolikalt jälgida vererõhku, ka juhul kui nifedipiini manustatakse koos i.v. magneesiumsulfaadiga, pidades silmas võimalikku vererõhu järsku langust, mis võib kahjustada nii ema kui loodet.

Maksakahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Rasketel juhtudel võib olla vajalik vähendada annuseid.

Nifedipiin metaboliseerub P450 3A4 süsteemi vahendusel. Ravimid, mis teadaolevalt inhibeerivad või indutseerivad seda ensümaatilist süsteemi, võivad seetõttu mõjutada nifedipiini esmast maksapassaazi või kliirensit (vt lõik 4.5).

Samal põhjusel võivad ravimid, mis on tsütokroom P450 3A4 süsteemi nõrgad kuni mõõdukad inhibiitorid, põhjustada nifedipiini kontsentratsiooni suurenemist plasmas. Näiteks:

- makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin)
- anti-HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir)
- asooli-tüüpi seenevastased ained (nt ketokonasool)
- antidepressandid nefasodoon ja fluoksetiin
- kinupristiin/dalfopristiin
- valproehape
- tsimetidiin

Nende ravimite samaaegsel manustamisel tuleb jälgida vererõhku ning vajadusel tuleb kaaluda nifedipiini annuste vähendamist.

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Ravimid, mis mõjutavad nifedipiini toimet

Nifedipiini metabolism toimub tsütokroom P450 3A4 süsteemi vahendusel nii soolte limaskestas kui ka maksas. Ravimid, mis teadaolevalt inhibeerivad või indutseerivad seda ensümaatilist süsteemi, võivad seetõttu mõjutada nifedipiini esmast maksapassaaži (suukaudsel manustamisel) või kliirensit (vt lõik 4.4)

Nifedipiini manustamisel koos järgmiste ravimitega tuleb arvestada koostoimete ulatuse ja kestusega:

#### Rifampitsiin

Rifampitsiin on tsütokroom P450 3A4 süsteemi tugev indutseerija. Samaaegsel manustamisel koos rifampitsiiniga väheneb oluliselt nifedipiini biosaadavus ja seega nõrgeneb ka toime. Seetõttu on nifedipiini samaaegne kasutamine rifampitsiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Samaaegsel manustamisel järgmiste nõrkade kuni tugevate tsütokroom P450 3A4 süsteemi inhibiitoritega tuleb jälgida vererõhku ning vajadusel kaaluda nifedipiini annuse vähendamist

#### Makroliidantibootikumid (nt erütromütsiin)

Nifedipiini ja makroliidantibootikumidega ei ole koostoimete uuringuid läbi viidud. Teatud makroliidantibootikumide puhul on teada, et need inhibeerivad tsütokroom P450 3A4 poolt vahendatud teiste ravimite metabolismi. Seega ei saa välistada nifedipiini plasmakontsentratsioonide võimalikku suurenemist mõlema ravimi samaaegsel manustamisel (vt lõik 4.4).

Asitromütsiin, ehkki ehituselt makroliidantibootikumidega sarnane, ei inhibeeri oluliselt CYP3A4.

#### Anti-HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir)

Kliinilisi uuringuid ravimi koostoimete hindamiseks nifedipiini ja teatud anti-HIV proteaasi inhibiitorite vahel ei ole veel läbi viidud. Selle ravimiklassi esindajad inhibeerivad teadaolevalt tsütokroom P450 A34 süsteemi. Lisaks on selle ravimiklassi preparaatide puhul täheldatud, et need inhibeerivad *in vitro* tsütokroom P450 A34 süsteemi poolt vahendatavat nifedipiini metabolismi. Samaaegsel manustamisel koos nifedipiiniga ei saa välistada, et esmase maksametabolismi vähenemise ja eliminatsiooni aeglustumise tõttu suureneb oluliselt nifedipiini kontsentratsioon plasmas (vt lõik 4.4).

#### Asooli-tüüpi seenevastased ained (nt ketokonasool)

Ametlikke koostoimete uuringuid nifedipiini ja teatud asooli-tüüpi seenevastaste ainete võimalike vastastike toimete kohta ei ole veel läbi viidud. Sellesse ravimiklassi kuuluvad ained inhibeerivad teadaolevalt tsütokroom P450 A34 süsteemi. Suukaudsel manustamisel koos nifedipiiniga ei saa välistada nifedipiini süsteemse biosaadavuse olulist suurenemist, mis on tingitud esmase maksametabolismi vähenemisest (vt lõik 4.4).

#### Fluoksetiin

Kliinilisi uuringuid fluoksetiini ja nifedipiini vaheliste võimalike koostoimete kohta ei ole veel läbi viidud. On tõestatud, et fluoksetiin inhibeerib *in vitro* tsütokroom P450 A34 poolt vahendatavat nifedipiini ainevahetust. Seetõttu ei saa välistada nifedipiini kontsentratsiooni suurenemist plasmas nende ravimite samaaegsel manustamisel (vt lõik 4.4).

#### Nefasodoon

Kliinilisi uuringuid nifedipiini ja nefasodooni vaheliste võimalike koostoimete kohta ei ole veel läbi viidud. On teada, et nefasodoon inhibeerib tsütokroom P450 A34 poolt vahendatavat teiste ravimite metabolismi. Seetõttu ei saa välistada nifedipiini kontsentratsiooni suurenemist plasmas nende ravimite samaaegsel manustamisel (vt lõik 4.4).

#### Kinupristiin / dalfopristiin

Kinupristiini / dalfopristiini samaaegne manustamine nifedipiiniga võib põhjustada nifedipiini kontsentratsiooni suurenemist plasmas (vt lõik 4.4).

#### Valproehape

Ametlikke koostoimete uuringuid valproehappe ja nifedipiini vaheliste võimalike koostoimete kohta ei ole läbi viidud. Kuna on näidatud, et valproehape suurendab plasmas ensüümide indutseerimise kaudu struktuurselt sarnase kaltsiumikanali blokaatori, nimodipiini kontsentratsioone, siis ei saa välistada nifedipiini kontsentratsiooni suurenemist plasmas ning sellest tulenevat toime tugevnemist (vt lõik 4.4).

#### Tsimetidiin

Kuna tsimetidiin inhibeerib tsütokroom P450 A34, siis tõuseb nifedipiini sisaldus plasmas ning võimalik on hüpertensioonivastase toime tugevnemine (vt lõik 4.4).

### **Muud koostoimed**

#### Tsisapriid

Nifedipiini ja tsisapriidi samaaegsel manustamisel võib suurenda nifedipiini kontsentratsioon plasmas.

#### Tsütokroom P450 A34 süsteemi indutseerivad epilepsiaavastased ained, nt fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal

Fenütoiin indutseerib tsütokroom P450 A34 süsteemi. Samaaegsel manustamisel fenütoiiniga väheneb nifedipiini biosaadavus ning seega nõrgeneb ka toime. Mõlema ravimi samaaegsel manustamisel tuleb jälgida kliinilist ravivastust nifedipiinile ning vajadusel tuleb kaaluda nifedipiini annuse suurendamist. Kui nifedipiini annust suurendati ravimite samaaegse kasutamise ajal, siis tuleb pärast fenütoinravi lõpetamist kaaluda nifedipiini annuse vähendamist.

Nifedipiini võimalike koostoimete kohta karbamasepiini või fenobarbitaaliga ei ole ametlikke uuringuid läbi viidud. Kuna mõlemad ravimid teadaolevalt vähendavad plasmas ehituslikult sarnase kaltsiumikanali inhibiitori nimodipiini sisaldust ensüümide indutseerimise kaudu, siis ei saa välistada nifedipiini kontsentratsiooni vähenemist plasmas koos toime nõrgenemisega.

### **Nifedipiini mõju teiste ravimite toimele**

#### Vererõhku langetavad ravimid

Nifedipiin võib tugevdada samaaegselt manustatud hüpertensioonivastaste ainete vererõhku langetavat toimet. Sellised ained on näiteks:

- diureetikumid
- beetablokaatorid
- AKE inhibiitorid
- AT1 antagonistid
- teised kaltsiumiantagonistid
- alfa-adrenergilised blokaatorid
- PDE5 inhibiitorid
- alfa-metüüldopa.

Nifedipiini samaaegsel manustamisel beeta-retseptorite blokaatoritega tuleb patsienti hoolikalt jälgida, sest on teada, et üksikjuhtudel võib südamepuudulikkus süveneda.

#### Digoksiin

Nifedipiini ja digoksiini samaaegne manustamine võib aeglustada digoksiini kliirensit ja seeläbi suurendada digoksiini kontsentratsiooni plasmas. Seetõttu tuleb ettevaatusabinõuna kontrollida patsienti digoksiini üleannustamise sümptomite suhtes ning vajadusel tuleb vähendada glükosiidide annust, lähtudes digoksiini kontsentratsioonist plasmas.

#### Kinidiin

Kui nifedipiini ja kinidiini manustatakse samaaegselt, on üksikjuhtudel täheldatud kinidiini taseme langust või nifedipiini ärajätmisel, olulist kinidiini kontsentratsiooni suurenemist plasmas, kui nifedipiini kas manustati lisaks või jäeti ära. Soovitav on jälgida kinidiini kontsentratsiooni plasmas ning vajadusel kohandada kinidiini annust. Mõned autorid on teatanud nifedipiini kontsentratsiooni suurenemisest plasmas samaaegsel manustamisel koos teiste ravimitega, samas kui teised ei ole täheldanud nifedipiini farmakokineetika muutusi.

Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida vererõhku, kui nifedipiinravile lisatakse kinidiin. Vajadusel tuleb vähendada nifedipiini annust.

#### Takroliimus

On tõestatud, et takroliimuse metabolism toimub tsütokroom P450 A34 süsteemi vahendusel. Hiljuti avaldatud andmetest nähtub, et takroliimuse annust, mis manustatakse koos nifedipiiniga, võib teatud juhtudel vähendada. Ravimite koos manustamisel tuleb jälgida takroliimuse kontsentratsiooni plasmas ning vajadusel tuleb kaaluda takroliimuse annuse vähendamist.

#### **Ravimi koostoimed toiduga**

##### Greibimahl

Greibimahl inhibeerib tsütokroom P450 A34 süsteemi. Nifedipiini manustamine koos greibimahlaga põhjustab seetõttu plasmakontsentratsiooni suurenemist ning nifedipiini toime pikenemist, mille taga on esmase maksametabolismi vähenemine või kliirensi aeglustumine. Tulemusena võib tugevneda vererõhku langetav toime. Pärast regulaarset greibimahla tarbimist võib see toime püsida 3 päeva pärast viimast greibimahla manustamiskorda.

Nifedipiini võtmise ajal tuleb seega hoiduda greibi / greibimahla tarbimisest.

#### **Muud koostoimete vormid**

Nifedipiin võib suurendada uriinis vanillülül-mandelhappe väärtusi spektrofotomeetrilisel määramisel. HPLC meetodil määramisi ravim ei mõjuta.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Nifedipiini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul kui naise kliinilise seisundi tõttu on näidustatud ravi nifedipiiniga. Nifedipiini kasutamine peab piirduma naistega, kellel on raskekujuline hüpertensioon, mis ei allu standardravile (vt lõik 4.4).

Rasedatel ei ole läbi viidud piisavaid ja hästi kontrollitud uuringuid.

Olemasolev teave ei ole piisav, et välistada võimalikke kõrvaltoimeid lootele ja vastündinule.

Loomkatsetes on nifedipiin olnud embrüotoksiline, fetotoksiline ja teratogeenne.

Olemasolevad kliinilised andmed ei ole näidanud spetsiifilist prenataalset riski. Siiski on teatatud perinataalse asfüksia, keiserlõikega sünnituste, enneaegsete sünnituste ja intrauteriitse kasvupeetuse juhtude sagenemisest. Ei ole selge, mil määral need teated olid tingitud hüpertensioonist, selle ravist või ravimi spetsiifilistest toimetest.

##### Imetamine

Nifedipiin eritub rinnapiima. Nifedipiini kontsentratsioon rinnapiimas on enamvähem võrreldav kontsentratsiooniga ema seerumis. Toimeainet kiiresti vabastavate ravimvormide puhul on soovitatav lükata imetamist või rinnapiima väljalüpsmist edasi 3 kuni 4 tundi pärast ravimi manustamist, et vähendada nifedipiini kogust, mis imikuni jõuab (vt lõik 4.4).

##### Fertiilsus

*In vitro* viljastamisel on täheldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosoidide peas, mis võivad halvendada spermatoosoidide võimekust, üksikujuhtudel seostatud kaltsiumi antagonistide (nt nifedipiini) toimega. Meestel, kellel on korduvalt ebaõnnestunud viljastamine *in vitro* meetodil ning puudub muu selgitus, tuleb võimaliku põhjusena mõelda kaltsiumi antagonistide, nt nifedipiini peale.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravi ajal nifedipiiniga on vajalik patsiendi regulaarne meditsiiniline jälgimine. Nifedipiini kasutamine võib mõjutada autojuhtimise, masinate käsitsemise või toetuseta asendis töötamise võimet. See toime väljendub rohkem ravi alguses, ravimi annuse suurendamisel või ravimi vahetamisel ja samaaegsel kasutamisel alkoholiga.

#### 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 =3825; platseebo n=3840).

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

Nifedipiini sisaldavate ravimite kasutamisel esinevad kõrvaltoimed on esinemissageduste kaupa kokku võetud alljärgnevas tabelis. Kõrvaltoimed on igas esinemissageduste rühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on järgmised: 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 esinenud üksnes turuletulekujärgse järelevalve jooksul ja mille esinemissagedust ei ole võimalik hinnata, on liigitatud alarühma „Teadmata“.

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				Agranulotsütoos Leukopeenia
Immuunsüsteemi häired		Allergiline reaktsioon Allergiline turse / angioödeem (sh kõriturse*)	Kihelus Urtikaaria Lööve	Anafülaktiline/ anafülaktoidne reaktsioon
Psühhiaatrilised häired		Ärevus-reaktsioonid Unehäired		
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüperglükeemia
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Peapööritus Migreen Pearinglus Treemor	Paresteesia / Düsesteesia	Hüpoesteesia Somnolentsus
Silma kahjustused		Nägemishäired		Silmavalu
Südame häired		Tahhükardia Palpitatsioonid		Valu rinnus (stenokardia)
Vaskulaarsed häired	Tursed Vasodilatatsioon	Hüpotensioon Sünkoop		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks Ninakinnisus		Düspnoe
Seedetrakti	Kõhukinnisus	Kõhuvalu, mao ja	Igemete	Oksendamine

<b>häired</b>		soolte valu Iiveldus Düspepsia Flatulents Suukuivus	hüperplaasia	Gastroösofageaalne refluks
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		Maksaensüümide aktiivsuse mööduv tõus		Ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Erüteem		Toksiline epidermise nekrolüüs Allergiline valgusülitundlikkusre aktsioon Palpeeritav purpur
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>		Lihaskrambid Liigesturse		Artralgia Müalgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		Polüuuria Düsuuria		
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>		Erektsioonihäired		
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Halb enesetunne	Täpsustamata valu Külmavärinad		

\* võib põhjustada eluohtliku seisundi.

Maliigse hüpertensiooni ja hüповoleemiaga dialüüsipatsientidel võib vasodilatatsiooni tõttu tekkida vererõhu järsk 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Raskekujulise nifedipiini intoksikatsiooni korral tekivad järgmised sümptomid:  
Teadvushäired kuni koomani, järsk vererõhu langus, tahhü/bradüarütmiline südamerütmihäire, hüperglükeemia, metaboolne atsidoos, hüpoksia, kardiogeenne šokk koos kopsutursega.

### Üleannustamise ravi

Ravis on prioriteediks toimeaine organismist väljaviimine ja stabiilse kardiovaskulaarse seisundi taastamine.

Suukaudse manustamise järgselt on näidustatud maoloputus, vajadusel koos peensooleloputusega.

Eriti juhul kui intoksikatsioon on toimunud toimeainet aeglaselt vabastavate nifedipiini ravimvormidega nagu nifedipiin *retard*, peab eliminatsioon olema võimalikult täielik, sh ka peensoolest, et ära hoida vastasel korral paratamatut toimeaine pidevat imendumist.

Hemodialüüs ei ole otstarbekas, sest nifedipiin ei ole dialüüsitav. Soovitatav on plasmaferees (kõrge valgusiduvus, suhteliselt väike jaotusruumala).

Bradüarütmiat saab sümptomaatiliselt ravida beeta-sümpatomimeetikumide abil. Eluohtliku bradüarütmi korral on soovitatav paigaldada ajutine südamestimulaator.

Kardiogeense šoki ja arteriaalse vasodilatatsiooni tagajärjel tekkinud hüpotensiooni raviks manustatakse kaltsiumi (10...20 ml kaltsiumglükonaadi 10% lahust manustatakse aeglaselt i.v. ja korratakse vajadusel). Tulemusena võib seerumi kaltsiumisisaldus ulatuda normi ülemisse vahemikku kuni veidi üle normi piiri. Kui kaltsiumi abil ei õnnestu saavutada vererõhu piisavat tõusu, manustatakse lisaks vasokonstriktoreivaid sümpatomimeetikume, nt dopamiini või noradrenaliini. Nende ravimite annused sõltuvad ainult sellest, milline on nende toime.

Veremahu suurendamine peab südame ülekoormuse ohu tõttu toimuma ettevaatlikult.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C08CA05.

Nifedipiin on 1,4-dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaator. Kaltsiumikanali blokaatorid takistavad kaltsiumiioonide tungimist rakku läbi kaltsiumikanalite, seda eeskätt koronaararterite ja perifeersetes veresoontes silelihaskoes. See toime põhjustab vasodilatatsiooni. Terapeutilistes annustes otsene toime müokardile nifedipiinil praktiliselt puudub.

Nifedipiin laiendab koronaarartereid nende lihaskoe toonuse vähendamise teel ja parandab seeläbi müokardi verevarustust. Samal ajal väheneb ka perifeerne vastupanu.

Ravi alguses kaltsiumikanali blokaatoritega võib tekkida südame löögisageduse ja minutimahu reflektorne suurenemine. See suurenemine ei ole siiski piisav, et kompenseerida vasodilatatsiooni. Pikaajalise ravi jooksul pöördub esmalt suurenenud südame minutimaht tagasi esialgsele tasemele. Nifedipiini vererõhku langetav toime on eriti märgatav kõrgema vererõhuga patsientidel.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Suukaudsel manustamisel tühja kõhuga imendub nifedipiin kiiresti ja peaaegu täielikult. Nifedipiin läbib esmase maksapassaaži. Suukaudsel manustamisel on nifedipiini süsteemne bioaadavus 50...70%. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas ja seerumis saabub ligikaudu 15 minutit pärast nifedipiini sisaldava lahuse suukaudset manustamist ja 30...85 minutit pärast teiste mitte-prolongeeritud ravimvormide manustamist.

95...98% nifedipiinist seondub plasmavalkudega (albumiiniga). Nifedipiini keskmine jaotusruumala  $V_{ss}$  on 0,77...1,12 l/kg.

Nifedipiin metaboliseerub peaaegu täielikult maksas, eeskätt oksüdatiivsete protsesside kaudu. Metaboliidid ei ole farmakodünaamiliselt aktiivsed.

Muutumatu kujul ja metaboliit M-1-na eritub neerude kaudu väga väike osa annusest (< 0,1% annusest). Ligikaudu 50% annusest eritub uriiniga polaarsete metaboliitide M-2 ja M-3-na (osaliselt konjugeeritult), peamine osa manustatud nifedipiinist eritub 24 tunni jooksul.

Ülejäänud eritub väljaheitega.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 1,7...3,4 tundi (mitte-prolongeeritud ravimvormid).

Nifedipiin ei kumuleeru organismis tavaliste annuste pikaajalisel kasutamisel.

Maksafunktsiooni kahjustuse korral suureneb märkimisväärselt eliminatsiooni poolväärtusaeg ja väheneb kogukliirens. Sellisel puhul võib olla vajalik annust vähendada.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

*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 (suulaelõhe, kardiovaskulaarsed ja digitaalsed anomaaliad). Nifedipiini kasutamisel



tiinuse ajal ahvidel olid ravi tagajärjeks väikesed platsentad ja koorioni hattude alaareng, samuti täheldati hüpoksia ja atsidoosi juhte.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, makrogool 6000, makrogool 35000, talk, kartulitärklis, hüpromelloos, polüvidoon K25, mikrokristalliline tselluloos, titaandioksiid (E171), kinoliinkollane (E104).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

30 tabletiga pakend: PVC/Al blisterpakend.

50 ja 100 tabletiga pakend: pruun klaaspudel koos PE valge korgiga.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

257499

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

14. juuni 1999/15.09.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014