

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nitresan 20 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 20 mg nitrendipiini.

INN. *Nitrendipinum*

Abiained: üks tablett sisaldab 68,20 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Kollased, lamedad, 7 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teisel sissepressitud tugevuse märg.

Tabletti ei tohi poolitada.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi nitrendipiiniga peab põhinema patsiendi individuaalsetel vajadustel ja hüpertensiooni raskusel. Ravi on tavaliselt pikaajaline.

Soovitavad annused täiskasvanutele on järgmised:

1 tablett üks kord ööpäevas (hommikul), mis vastab 20 mg nitrendipiinile ööpäevas. Kui vererõhu langus ei ole piisav, võib ööpäevast annust järk-järgult suurendada 1 tableti võrra Nitresan 20 mg kaks korda ööpäevas, see vastab 40 mg nitrendipiinile ööpäevas.

Ööpäevane maksimaalne annus on 40 mg nitrendipiini.

Annuse kohandamine

Eakatel ja maksafunktsiooni häiretega patsientidel võib ravimi metabolismi aeg olla pikenenud, mis võib tekitada vererõhu soovimatu languse. Seetõttu on nendel patsientidel soovitatav ravi alustada madalaima soovitatud annusega (10 mg nitrendipiini ööpäevas), ja jälgida nende kliinilist ravivastust väga hoolikalt, sest ravimi toime võib olla tugevnenud ja/või pikenenud. Kui hoolimata väikesest annusest tekib märkimisväärselt tugev vererõhu langus, on vaja ravi muuta.

Neerufunktsioonihäiretega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed ja noorukid (< 18-aastased)

Nitrendipiini ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18-aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Suukaudne

Tabletid tuleb võtta hommikuti pärast sööki, neelata alla ilma neid purustamata (tervena) ja juua peale piisavalt vedelikku (nt klaasitäis vett). Peale joomiseks ei tohi kasutada greipfruudi mahla (vt lõik 4.5). Nitrendipiin on valgustundlik, seetõttu tohib tabletid blistrist välja võtta ainult vahetult enne sisse võtmist.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus nitrendipiini või teiste 1.4-dihüdropüridiin kaltsium antagonistide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- kardiogeenne šokk;
- raske aordiklapi stenoos;
- äge müokardiinfarkt (esimese 4 nädala jooksul);
- ebastabiilne stenokardia;
- rasedus ja imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Raske maksafunktsioonihäiretega patsientidel võib nitrendipiini toimeag olla pikenenud ja/või toime tugevnenud. Sellistel juhtudel tuleb ravi alustada madalaima soovitatud annusega (vt lõik 4.2) ja jälgida nende patsientide kliinilist ravi kulgu väga hoolikalt.

Kompenseerimata südamepuudulikkusega ja siinussõlme nõrkusega (ilma kardiotimulaatorita) patsiendid vajavad Nitresan-ravi ajal erilist tähelepanu ja hoolikalt jälgimist

Kasutamine eakatel patsientidel

Eakate patsientide ravimisel on ettevaatus vajalik annuse suurendamise korral.

Ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasidefitsiidi või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni häiretega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nitrendipiin metaboliseerub tsütokroom P-450 3A4 süsteemi kaudu, mis paikneb mao limaskestas membraanides ja maksas. Ravimid, mis teadaolevalt inhibeerivad või indutseerivad seda ensüümsüsteemi võivad muuta nitrendipiini esmast maksapassaaži või kliirensit.

Beeta-adrenoblokaatorid ja/või teised antihüpertensiivsed ained

Beeta-adrenoblokaatorid ja/või teised antihüpertensiivsed ravimid võivad tugevdada nitrendipiini vererõhku langetavat toimet.

Diureetikumid

Diureetikumide samaaegne kasutamine võib tekitada esialgu naatriumi suurenenud eritumise uriiniga.

Lihassetõõgastid

Lihassetõõgastite, nt pankuroonium või verkuroonium, toimeag ja toime tugevus võib intensiivistuda patsientidel, keda ravitakse nitrendipiiniga.

Tsimetidiin, ranitidiin

Tsimetidiin ja ranitidiin (vähemal määral) võivad põhjustada nitrendipiini plasmasisalduse tõusu,

võimendades sellega ravimi toimet.

Digoksiin

Juhul kui digoksiini ja nitrendipiini kasutatakse samaaegselt, on oodata digoksiini plasmasisalduse tõusu. Patsienti peab jälgima digoksiini üleannustamise suhtes ja vajadusel on soovitatav vähendada digoksiini annust.

Rifampitsiin

Rifampitsiin indutseerib tugevalt tsütokroom P-450 3A4 süsteemi. Kui rifampitsiini kasutatakse koos nitrendipiiniga, langeb nitrendipiini (aga ka teiste dihidropüridiin kaltsiumkanalite blokaatorite) biosaadavus märkimisväärselt, mis vähendab tema antihüpertensiivset toimet.

Greipfruudi mahl

Greipfruudi mahl inhibeerib nitrendipiini oksüdatsiooni metabolismi. Seetõttu greipfruudi mahla samaaegne kasutamine tekitab nitrendipiini plasmasisalduse tõusu ning sellele järgnevalt ka antihüpertensiivse toime tugevnemise.

Kui greipfruudi mahla kasutatakse regulaarselt, võib ravimi toime püsida veel vähemalt 3 päeva pärast viimast mahlajoomist.

Teoreetiliselt võimalikud koostoimed

Fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin

Ametlikke uuringuid nitrendipiini ja krambivastaste ainete võimalike koostoimete hindamiseks ei ole läbi viidud. Sellegi poolest on fenütoiin, fenobarbitaal ja karbamasepiin teadaolevalt tugevatoimelised tsütokroom P-450 3A4 süsteemi indutseerijad. Nende kombineerimine ravimitega, mis on struktuurilt sarnased kaltsiumkanali blokaatori nitrendipiiniga, vähendab märgatavalt viimase biosaadavust. Seega ei saa välistada kliiniliselt vastavat nitrendipiini biosaadavuse langust ja sellele järgnevalt on oodata ka toime vähenemist. Kui fenütoiini, fenobarbitaali või karbamasepiini koosmanustamise ajal nitrendipiiniga viimase annust suurendatakse, tuleb krambivastase ravi lõpetamisel kaaluda nitrendipiini annuse vähendamist.

Ketokonasool, itrakonasool, flukonasool

Täpseid koostoimeuuringuid nitrendipiini ja ketokonasooli, itrakonasooli või flukonasooli vahel ei ole läbi viidud. On teada, et selle rühma ravimid inhibeerivad tsütokroom P-450 3A4 süsteemi, mille erinevaid koostoimeid on kirjeldatud ka teiste dihidropüridiin kaltsiumkanalite blokaatoritega. Seetõttu nende manustamisel koos suukaudse nitrendipiiniga ei saa nitrendipiini süsteemse biosaadavuse suurenemist esmase maksapassaazi vähenemise tõttu välistada. Kui neid ravimeid manustatakse koos nitrendipiiniga, tuleb patsientide vererõhku jälgida ja vajadusel kaaluda nitrendipiini annuse vähendamist.

Nefasodoon

Nitrendipiini ja nefasodooni vahelisi koostoimeid uurivaid ametlikke uuringuid ei ole veel läbi viidud. See antidepressant on tugevatoimeline tsütokroom P-450 3A4 süsteemi inhibiitor, seetõttu võib eeldada, et nende ainete koosmanustamise tagajärjel võib nitrendipiini plasmasisaldus suurened.

Valproehape

Ametlikke uuringuid nitrendipiini ja valproehappe võimalike koostoimete hindamiseks ei ole läbi viidud. Kuna valproehape suurendab ensüümsüsteemi pärssimise tõttu struktuurilt sarnase kaltsiumkanali blokaatori nimodipiini plasmakontsentratsiooni, ei saa välistada nitrendipiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja seega ka toime tugevnemist.

Erütromütsiin, troleandomütsiin, klaritromütsiin, roksitromütsiin

Nitrendipiini ja ülalnimetatud makroliidantibiootikumide vahel ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud. Need makroliidantibiootikumid pärsvad tsütokroom P-450 3A4 süsteemi poolt vahendatud teiste

ravimite metabolismi, seega ei saa nende ravimite koosmanustamisel välistada nitrendipiini plasmakontsentratsiooni tõusu võimalust.

Amprenaviir, atasanaviir, ritonaviir, indinaviir, nelfinaviir, sakvinaaviir

Kliinilisi uuringuid nitrendipiini ja proteaasi inhibiitorite võimalikest koostoimetest ei ole läbi viidud. On kirjeldatud, et sellesse rühma kuuluvad ravimid on tugevad tsütokroom P-450 3A4 süsteemi inhibiitorid, seega kasutades neid ravimeid samaaegselt nitrendipiiniga ei ole välistatud, et nitrendipiini sisaldus plasmas tõuseb.

Kinupristiin/dalfopristiin

Teist kaltsiumikanalite blokaatorit, nifedipiini kasutati uuringus, mis näitas, et samaaegne kinupristiini/dalfopristiini kasutamine võib tekitada nifedipiini plasmasisalduse tõusu. Kui neid toimeaineid kasutatakse koos nitrendipiiniga, on soovitatav jälgida vererõhku ja vajadusel kaaluda nitrendipiini annuse vähendamist.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Nitresan 20 mg on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Rasedus

Loomkatsed näitasid, et emasloomale toksilistes annustes nitrendipiin tekitas järglastel kergeid väärarendeid.

Imetamine

Nitrendipiin eritub imetavatel rottidel emapiima. Piima jõudev ravimi kontsentratsioon peegeldab plasmasisaldust. Kliinilisi uuringuid, mis jälgiksid nitrendipiini eritumist rinnapiima ning ka võimalikke kõrvaltoimeid imetavatele järglastele, ei ole veel läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hüpertensiooni ravi võib mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Eriti kehtib see ravi alustamisel, annuste suurendamisel, ühelt ravimilt teisele üleminekul või alkoholi samaaegsel tarbimisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmise konventsiooni alusel

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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Südamehäired

Sage: stenokardia hood, eriti ravi alguses, või stenokardia anamneesiga patsientidel hoogude esinemissageduse, kestvuse ja raskusastme suuremine palpatsioonid, tahhükardia

Väga harv: müokardi infarkt

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: leukopeenia, agranulotsütoos

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu (eriti ravikuuri alguses, mööduv)
Aeg-ajalt: paresteesia, pearinglus, väsimus, minestamine, rahutus

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemishäired, ähmane nägemine

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: vertiigo

Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumide häired

Aeg-ajalt: düspnoe

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, diarröa, kõhukinnisus
Väga harv: igemete hüperplaasia

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: sagedasem urineerimine, polüuuria

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: nahaõhetus (eriti ravi alguses, mööduv)
Aeg-ajalt: naha ja ülitundlikkusreaktsioonid, nt pruuritus, urtikaaria, eksanteem, valgustundlikkus
Väga harv: eksfoliativne dermatiit, angioödeem

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: müalgia, artralgia

Vaskulaarsed häired

Väga sage: perifeersed tursed (eriti ravi alguses, mööduv)
Aeg-ajalt: hüpotensioon
Harv: leukotsütoklastiline vaskuliit

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: kehakaalu tõus, higistamine
Väga harv: palavik

Maksa ja sapiteede häired

Harv: maksafunktsiooni häired (transaminaaside aktiivsuse tõus)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: erektsioonihäired, günekomastia, menorraagia.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

4.9 Üleannustamine

Ägeda mürgistuse tunnused:

Nahaõhetus, peavalu, hüpotensioon (tsirkulatoorse kollapsiga) ja pulsisageduse muutused (tahhükardia või bradükardia).

Ravi:

Esialgne ravi seisneb maoloputuses ja sellele järgnevas aktiveeritud söe manustamises. Tuleb jälgida

elulisi näitajaid. Kui tekib märkimisväärselt järsk vererõhu langus, tuleb manustada dopamiini või noradrenaliini. Tähelepanu tuleb pöörata katehhoolamiinide negatiivsele toimele (eriti arütmiatele). Bradükardia tekkimisel tuleb manustada atropiini või orsiprenaliini (nagu teiste kaltsiumiblokaatorite korral).

Tuginedes mürgistusjuhtumitele teiste kaltsiumikanalite blokaatoritega, leevenevad sümptomid tavaliselt kiiresti pärast 10 ml 10% kaltsiumglükonaadi või 10% kaltsiumkloriidi intravenoosset manustamist, millel järgneb samade ainete infusioon (kuid vaja on olla tähelepanelik – hüperkaltseemia tekke oht). Sellistel juhtudel on efektiivsed olnud ka katehhoolamiinid, kuid ainult suurtes annustes. Järgnev ravi tuleb valida lähtuvalt olemasolevatest sümptomitest.

Nitrendipiin ei ole dialüüsitav ega eemaldatav hemoperfusiooni või plasmafereesi teel (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: peamiselt vaskulaarse toimega selektiivsed kaltsiumikanali blokaatorid; dihidropüridiin derivaadid,
ATC-kood: C08CA08

Nitrendipiin on 1,4-dihidropüridiini rühma kuuluv kaltsiumikanalite blokaator, millel on antihüpertensiivne toime.

Sarnaselt teistele kaltsiumikanalite blokaatoritele inhibeerib ka nitrendipiin kaltsiumiioonide transmembraanset transporti veresoonte silelihasrakkudes, millele järgneb:

- kaitse kaltsiumi liigse sissevoolu eest rakku
- müogeense kaltsiumist-sõltuva veresoonte silelihasrakkude kontraktsiooni inhibeerimine
- perifeerse vaskulaarse resistentsuse vähenemine
- patoloogiliselt kõrgenenud arteriaalse vererõhu langus
- kerge natriureetiline toime, eriti ravi alguses.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub nitrendipiin kiiresti ja peaaegu täielikult, süsteemne bioaadavus on ligikaudu 88%. Imendumise bioloogiline poolväärtusaeg on 30...60 minutit. Plasmakontsentratsiooni maksimum saabub 1...3 tundi pärast manustamist, keskmine maksimumkontsentratsioon on ligikaudu 6,1...19 mikrogrammi/l.

Esmase maksapassaaži tõttu on manustatud nitrendipiini süsteemne bioaadavus 20...30%.

Jaotumine

Ligikaudu 96...98% nitrendipiinist seondub plasmavalkudega (albumiiniga), mistõttu ei saa teda dialüüsida. Nitrendipiini ei saa organismist eemaldada ka hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsi abil. Jaotusruumala on tasakaalukontsentratsiooni korral 5...9 l/kg.

Metabolism/Eritumine

Pärast suukaudset manustamist läbib nitrendipiin esmase maksapassaaži; ta metaboliseerub peaaegu täielikult oksüdatiivse metabolismi kaudu maksas. Farmakoloogiliselt on metaboliidid inaktiivsed. Alla 0,1% suu kaudu manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Nitrendipiin oma metaboliitide vormis eritub peamiselt neerude kaudu (ligikaudu 77% suu kaudu manustatud ravimist), ülejäänud osa eritub rooja ja sapiga.

Tablettidena manustatud nitrendipiini lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 8...12 tundi. Toimeaine ega metaboliitide kuhjumist ei ole tasakaalukontsentratsiooni ajal täheldatud.

Kuna nitrendipiin eritub peamiselt metaboolsete protsesside kaudu maksas, on vajalik teada asjaolu, et kroonilise maksahaigusega patsientidel on nitrendipiini eliminatsiooni aeg pikem ja poolväärtusaeg kuni 2...3 korda pikem. Neerufunktsioonihäiretega patsientidel ei ole annuste kohandamine vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Reproduktsoonitoksilisus

Rottidega läbiviidud reproduktiooni ja toksikoloogilistes katsetes kahjulikku toimet fertiilsusele või peri/postnataalsele arengule annustes kuni 10 mg/kg ei leitud. Varbalülide diferentseerumise defektid esinesid küüliku embrüotel. Kuid arvatavasti tekivad need väärendid seoses uteroplatsentaarse verevoolu langusega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K 25
Naatriumdokusaat
Magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Oranžist PVC-st ja alumiiniumfooliumist blister.
Pakendi suurused: 20, 30, 50, 60 ja 100 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 1, 140 00
Prague 4
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

563507

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.10.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2012