

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lusopress 20 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 20 mg nitrendipiini.

INN. *Nitrendipinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi.

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. Tabletid saab jagada kaheks võrdseks annuseks.

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 ööpäevas hommikuti või 10 mg kaks korda ööpäevas hommikul ja õhtul (vastab 20 mg nitrendipiinile ööpäevas).

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

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

Lapsed

Nitrendipiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni raske häirega patsientidel tuleb ravi alustada väikseima võimaliku annusega (10 mg nitrendipiini = ½ Lusopressi 20 mg tabletti ööpäevas) ning patsienti ravi ajal hoolikalt jälgima (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerufunktsiooniga kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eakad

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

Manustamisviis

Tabletid tuleb neelata (mitte närida) väikese koguse vedelikuga pärast sööki. Tabletid tuleb pakendist välja võtta vahetult enne kasutamist.

4.3 Vastunäidustused

- Patsientidel, kellel on teadaolev ülitundlikkus nitrendipiini või mis tahes abiainete suhtes (vt lõik 4.4, 6.1).
- Ebastabiilse stenokardia patsientidel ja esimese 4 nädala jooksul pärast ägedat müokardi infarkti.
- Raseduse ja imetamise ajal (vt lõik 4.6).
- Patsientidel, kellel on šokk (sealhulgas kardiogeenne šokk).
- Patsientidel, kellel on aordiklapi kõrge astme stenoos.
- Patsientidel, kellel on raske hüpotensioon.

Vastavalt struktuurilt sarnase kaltsiumikanali antagonisti nifedipiini kasutamisel saadud kogemusele võib eeldada, et rifampitsiin kiirendab nitrendipiini metabolismi ensüümi induktsiooni tõttu ja seetõttu ei pruugi nitrendipiin saavutada efektiivset plasmakontsentratsiooni. Sellest tulenevalt on rifampitsiini samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dekompenseeritud südamepuudulikkus

Dekompenseeritud südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Maksa häired

Raske maksafunktsiooni häirega patsientidel võib nitrendipiini toime tugevneda ja pikeneda. Selliseid patsiente tuleb hoolikalt jälgida, kontrollides ravi ajal sageli vererõhku (vt lõik 4.2, 5.2).

Stenokardia

Sarnaselt teistele vasoaktiivsete ainetele võib kiire vabanemisega nitrendipiini kasutamisel väga harva esineda (andmed spontaanetest teatistest) stenokardiat, eriti ravi alguses. Kliiniliste uuringute andmed kinnitavad, et aeg-ajalt on esinenud stenokardia hooge (vt lõik 4.8).

CYP3A4 süsteem

Nitrendipiin metaboliseeritakse CYP3A4 süsteem kaudu. Ravimid, mis teadaolevalt inhibeerivad või indutseerivad seda ensüümsüsteemi, võivad seega mõjutada nitrendipiini esmast maksapassaaži või kliirensit.

Ravimid, mis on CYP3A4 süsteemi inhibiitorid, võivad suurendada nitrendipiini plasmakontsentratsiooni:

- makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin),
- HIV-vastased proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir),
- asoolitüüpi antimükootikumid (nt ketokonasool),
- antidepressandid nefasodoon ja fluoksetiin,
- kinupristiin/dalfopristiin,
- valproehape,
- tsimetidiin ja ranitidiin.

Nende ravimite koosmanustamisel tuleb jälgida vererõhku ja vajadusel kaaluda nitrendipiini annuse vähendamist (vt lõik 4.5).

Vasaku vatsakese raske talitlushäire, 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

Nitrendipiini toimet mõjutavad ravimid

Nitrendipiin metaboliseeritakse CYP3A4 süsteemi kaudu, mis paikneb nii soolestiku limaskestas kui maksas. Teadaolevad ravimid, mis indutseerivad või inhibeervad seda ensüümsüsteemi võivad seega mõjutada nitrendipiini esmast maksapassaaži või kliirensit. Nitrendipiini manustamisel koos järgnevate ravimitega tuleb võtta arvesse nii koosmõju kestust kui ulatust:

Rifampitsiin

Vastavalt struktuurilt sarnase kaltsiumikanali antagonisti nifedipiini kasutamisel saadud kogemusele võib eeldada, et rifampitsiin kiirendab nitrendipiini metabolismi ensüümi induktsiooni tõttu ja seega võib nitrendipiini efektiivsus rifampitsiiniga koosmanustamisel langeda. Sellest tulenevalt on rifampitsiini samaaegne kasutamine nitrendipiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Järgmiste CYP3A4 süsteemi inhibiitoritega koosmanustamisel tuleb jälgida vererõhku ja vajadusel kaaluda nitrendipiini annuse vähendamist (vt lõik 4.2):

Makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin, troleandomütsiin, klaritromütsiin, roksitromütsiin)

Koostoimete uuringuid nitrendipiini ja makroliidide rühma kuuluvate antibiootikumidega ei ole läbi viidud. Teadaolevalt inhibeervad makroliidantibiootikumid CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate ravimite metabolismi. Seetõttu ei saa välistada, et makroliidide rühma kuuluvate antibiootikumide ja nitrendipiini samaaegsel manustamisel võib suurene nitrendipiini plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.4). Asitromütsiin, mis oma struktuurilt on seotud makroliidantibiootikumidega, ei inhibeeri CYP3A4.

HIV-vastased proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir)

Koostoimete uuringuid nitrendipiini ja HIV-vastaste proteaasi inhibiitoritega ei ole läbi viidud. Teadaolevalt on sellesse rühma kuuluvad ravimid potentsiaalsed CYP3A4 süsteemi inhibiitorid, mistõttu ei saa välistada, et nitrendipiini ja proteaasi inhibiitorite samaaegsel manustamisel võib nitrendipiini plasmakontsentratsioon suurene (vt lõik 4.4).

Asoolitüüpi antimükootikumid (nt ketokonasool, itrakonasoool, flukonasool)

Koostoimete uuringuid nitrendipiini ja asoolitüüpi mükootikumidega ei ole läbi viidud. Teadaolevalt inhibeervad asoolitüüpi mükootikumid CYP3A4 süsteemi ja on kirjeldatud mitmeid koostoimeid dihidropüridiinitüüpi kaltsiumikanali blokaatoritega. Seetõttu ei saa samaaegsel suukaudsel ravil koos nitrendipiiniga välistada nitrendipiini süsteemse biosaadavuse märkimisväärset suurenemist vähenenud esmase maksapassaaži tõttu (vt lõik 4.4). Samaaegse ravi korral tuleb jälgida vererõhku ja vajadusel kaaluda nitrendipiini annuse vähendamist.

Nefasodoon

Koostoimete uuringuid nitrendipiini ja nefasodooniga ei ole läbi viidud. See antidepressant on teadaolevalt tugev CYP3A4 süsteemi inhibiitor, mistõttu ei saa välistada, et samaaegsel manustamisel koos nefasodooniga on võimalik nitrendipiini plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõik 4.4).

Fluoksetiin

Vastavalt struktuurilt sarnase dihidropüridiini tüüpi kaltsiumikanali inhibiitori nimodipiini kasutamisel saadud kogemusele, suurenes nimodipiini plasmakontsentratsioon fluoksetiiniga koosmanustamisel 50%. Fluoksetiini ekspositsioon oli märkimisväärselt vähenenud, samas selle aktiivne metaboliit norfluoksetiin ei olnud mõjutatud. Seetõttu ei saa fluoksetiiniga koosmanustamisel nitrendipiini kliiniliselt olulist plasmakontsentratsiooni suurenemist välistada (vt lõik 4.4).

Kinupristiin/dalfopristiin

Vastavalt struktuurilt sarnase kaltsiumikanali inhibiitori nifedipiiniga saadud kogemusele võib samaaegne manustamine koos kinupristiini/dalfopristiiniga suurendada nitrendipiini plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.4).

Valproehape

Koostoimete uuringuid nitrendipiini ja valproehappega ei ole läbi viidud. Kuna valproehape on näidanud nimodipiini (nitrendipiiniga struktuurilt sarnane kaltsiumikanali inhibiitor) plasmasisalduse suurenemist, ei saa nitrendipiini plasmasisalduse suurenemist ning toime tugevdamist välistada (vt lõik 4.4).

Tsimetidiin, ranitidiin

Tsimetidiin ja vähemal määral ranitidiin võivad suurendada nitrendipiini sisaldust plasmas ning seeläbi tugevdada ravimi toimet (vt lõik 4.4).

Uuringud

CYP3A4 süsteemi indutseerivad epilepsiavastased ravimid (nt fenütoin, fenobarbitaal, karbamasepiin)

Koostoimete uuringuid nitrendipiini ja krambivastaste ravimitega ei ole läbi viidud. Fenütoin, fenobarbitaal ja karbamasepiin on teadaolevad CYP3A4 süsteemi indutseerijad. Samaaegne krambivastaste ravimite kasutamine võib põhjustada nitrendipiini biosaadavuse kliiniliselt olulist vähenemist ja seega efektiivsuse vähenemist. Kui fenütoini, fenobarbitaali ja karbamasepiiniga koosmanustamisel on nitrendipiini annust suurendatud, tuleb ravi lõpetamisel krambivastaste ravimitega kaaluda nitrendipiini annuse vähendamist.

Nitrendipiini toime teistele ravimitele

Vererõhku langetavad ravimid

Nitrendipiin võib suurendada järgmiste samaaegselt kasutatavate antihüpertensiivsete ravimite vererõhku langetavat toimet:

- diureetikumid,
- beeta-blokaatorid,
- ACE inhibiitorid,
- angiotensiin I (AT1) retseptorite antagonistid,
- teised kaltsiumikanalite inhibiitorid,
- alfa-blokaatorid,
- PDE5 inhibiitorid,
- alfa-metüüldopa.

Beetablokaatorid ja/või muud antihüpertensiivsed ravimid

Kombinatsioonid muude antihüpertensiivsete ravimitega on tavaliselt hästi talutavad. Siiski võivad nitrendipiini toimed nende kombinatsioonide kasutamisel tugevneda. Kui kaasvalt 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 inotropset toimet, indutseerida süinussõlme aktiivsuse blokaadi ja põhjustada atrioventrikulaarset blokaadi.

Diureetikumid

Samaaegne ravi diureetikumidega võib esialgu põhjustada naatriumi suurenenud eritumist uriiniga.

Digoksiin

Nitrendipiini samaaegsel manustamisel koos digoksiiniga on oodata digoksiini plasmasisalduse suurenemist. Patsiente tuleb jälgida võimalike digoksiini üleannustamise sümptomite suhtes, vajadusel määrata digoksiini plasmakontsentratsioone ja vähendada glükosiidi annust.

Müorelaksandid

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

Muud koostoimed

Greibimahla

Greibimahla inhibeerib CYP3A4 süsteemi. Greibimahla samaaegsel kasutamisel suureneb dihidropüridiini tüüpi kaltsiumikanali inhibiitorite plasmakontsentratsioon vähenenud esmase maksapassaži ja kliirensi tõttu. Selle tulemusena võib tugevneda vererõhku langetav toime.

Vastavalt struktuurilt sarnase kaltsiumikanali inhibiitori nisoldipiini kasutamisel saadud kogemusele, võib selline toime kesta vähemalt kolm päeva pärast greibimahla joomist.

Nitrendipiini kasutamise ajal tuleb vältida greipfruudi ja selle mahla tarvitamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed nitrendipiini kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad või on need piiratud.

Katsed loomadel on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Loomkatsed, milles kasutati emasloomale toksilisi nitrendipiini annuseid, näitasid väärendite teket (vt lõik 5.3). Nitrendipiini kasutamine ei ole raseduse ajal soovitatav (vt lõik 4.3).

Imetamine

Nitrendipiin eritub rinnapiima. Nitrendipiini toime vastsündinutele/imikutele ei ole teada. Nitrendipiin on imetamise perioodil vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Viljakus

Üksikutel juhtudel on *in vitro* viljastamisel seostatud kaltsiumikanali antagonistide pöörduvate biokeemiliste muutustega spermatooside peaosas, mis võib kahjustada spermatooside funktsiooni. Meestel, kellel *in vitro* viljastamine on korduvalt ebaõnnestunud ja puuduvad teised selgitused, tuleb arvestada võimaliku põhjusena kaltsiumikanali antagonistide kasutamist.

Raseduse planeerimisel, kui viljakus on mõjutatud, tuleb kaaluda alternatiivset ravi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna nitrendipiini võib seostada nii peeringluse, unisuse kui nägemise häiretega võib Lusopress mõjutada sõidukijuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Seda esineb sagedamini ravi alguses või ravi muutmisel ning kooskasutamisel alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Nitrendipiini kõrvaltoimete profiil põhineb kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgse kasutamise käigus saadud andmetel.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esinemissagedus väga sage $\geq 1/10$ ja sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) on peavalu, vasodilatatsioon ja õhetus, ärevushäired, peeringlus, palpatsioonid, tahhükardia, tursed, perifeersed tursed, iiveldus, kõhupuhitus ja halb enesetunne. Ühtegi neist ei saa kogemuse põhjal hinnata raskeks. Need kõrvaltoimed, välja arvatud halb enesetunne ja ärevushäired, on omistatavad nitrendipiini toimemehhanismile.

Kõige raskemad kõrvaltoimed on hüpotensioon, stenokardia (valu rinnus) ja allergilised reaktsioonid, sh angioödem (esinemissagedusega $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Need kõrvaltoimed, sõltuvalt nende raskusastmest, võivad vajada kohest arstiabi.

Kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb platseebo-kontrollitud uuringutel, kus kasutati nitrendipiini (kliiniliste uuringute andmebaas: n=824; platseebo n=563).

Spontaansete teatistena on teatatud igemete hüperplaasiast, 3 reegliti kasutades hinnati esinemissageduseks $< 1/400$.

Nitrendipiini kõrvaltoimed ja esinemissagedused on loetletud allolevas tabelis nende tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgnevalt:

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 ($< 1/10\ 000$).

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Vere ja lümfisüsteemi häired					Leukopeenia Agranulotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired				Söögiisu vähenemine	
Immuunsüsteemi häired			Allergilised reaktsioonid, sh nahareaktsioonid ja allergiline turse/ angioödem		

Psühhiaatrilised häired		Ärevus	Unehäired, närvilisus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus	Vertiigo Migreen Unisus Hüpoesteesia Paresteesia Treemor		
Silma kahjustused			Nägemise ähmastumine Nägemise häired		
Kõrva ja labürindi häired			Tinnitus		
Südame häired		Palpitatsioonid Tahhükardia	Stenokardia (valu rinnus)	Müokardi infarkt	
Vaskulaarsed häired	Vasodilatatsioon Õhetus	Tursed	Hüpotensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Düspnoe Nina verejooks		
Seedetrakti häired		Iiveldus Kõhupuhitus	Seedetrakti- ja ülakõhuvalu Kõhulahtisus Oksendamine Suukuivus Düspepsia Kõhukinnisus Gastroenteriit Igemete hüperplaasia Gastralgia		
Maksa ja sapiteede häired			Mööduv maksaensüümide aktiivsuse suurenemine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Allergiline dermatiit (sh sügelus, urtikaaria, lööve)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Müalgia		
Neerude ja kuseteede häired			Polüuuria		
Reproduktiivse				Günekomastia	

süsteemi ja rinnanäärme häired					
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Perifeersed tursed Nõrkus Halb enesetunne	Mittespetsiifiline valu		

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

Akute üleannustamise/mürgistuse korral sageneb õhetus, peavalu ja vererõhu langus (tsirkulatoorse kollapsiga), südame löögisageduse muutused (tahhükardia ja bradükardia).

Üleannustamise ravi

Esialgne ravi seisneb maoloputusel ning sellele järgnevas aktiivsõe manustamises. Tuleb jälgida elulisi näitajaid. Märkimisväärse vererõhu languse korral on näidustatud dopamiini või noradrenaliini kasutamine. Tähelepanu tuleb pöörata ka võimalikele katehoolamiinide kõrvaltoimetele (eriti südame rütmihäiretele).

Bradükardia tekkimisel on näidustatud atropiini või ortsiprenaliini kasutamine (nagu teiste kaltsiumiblokaatorite korral).

Tuginedes mürgistusjuhtumitele teiste kaltsiumikanali antagonistidega, leevenevad sümptomid tavaliselt kiiresti pärast korduvat 10 ml 10% kaltsiumglükonaadi või 10% kaltsiumkloriidi intravenooset manustamist, millele järgneb samade ainete tilkinfusioon (ettevaatus hüperkaltseemia tekke suhtes).

Mõnikord on efektiivne olnud ka katehoolamiinide kasutamine, kuid ainult suurtes annustes. Edasine ravi tuleb valida lähtudes olemasolevatest sümptomitest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: peamiselt vaskulaarsete toimetega selektiivsed kaltsiumikanali blokaatorid.

ATC-kood: C08CA08

Toime mehhanism

Nitrendipiin, struktuurilt nifedipiiniga sarnane dihidropüridiini rühma kuuluv kaltsiumikanalite blokaator, on antihüpertensiivsete omadustega vasodilataator. Nitrendipiin blokeerib erutusjärgse kaltsiumiioonide vabanemise südame- ja veresoonte silelihastesse, 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.

Farmakodünaamilised toimed

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 akumulatsioonist ajus, mis on Alzheimeri tõve peamine patogeneetiline mehhanism. Nitrendipiin ei avalda olulist toimet kesknärvisüsteemile, suhtelisele motoorsele aktiivsusele ega seedetrakti passaažile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Imendumine

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).

Jaotumine

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%).

Biotransformatsioon

Nitrendipiin metaboliseerub maksas peamiselt püridiintuuma dehüdrogeenimisel, esterrühmade hüdrolyüsil karboksüülhapete tasemel ning metüülrühmade hüdroksüülimisel koos sellele järgneva konjugeerumisega glükuroonhappega.

Eritumine

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 ilmnunud 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
Naatriumlaaurüülsulfaat
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)
Itaalia

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

Märts 2019