

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Felodipin Actavis 10 mg, depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 depottabletti sisältää 10 mg felodipiinia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Valmisteen kuvaus: Punaruskea, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen depottabletti, jossa merkintä 10

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio

4.2 Annostus ja antotapa

Felodipin Actavis tulee yleensä annostella seuraavasti:

Suosittelava felodipiinin aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa.

Felodipiiniannos voidaan tarvittaessa nostaa annokseen 10 mg/vrk, tai hoitoon voidaan lisätä toinen verenpainelääke. Annoksen nostojen välissä tulee pitää vähintään 2 viikon tauko.

Tavallinen ylläpitoannos on 5–10 mg kerran vuorokaudessa.

Felodipiinin enimmäisvuorokausiannos on 10 mg.

Annos tulee sovittaa yksilöllisesti potilaan tarpeen mukaan.

Vanhukset

Suosittelavaa aloitusannosta tulee muuttaa vanhuksilla. Annoksen suurentamisessa tämän jälkeen on noudatettava varovaisuutta.

Heikentynyt maksan toiminta

Potilailla, joiden maksan toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt, suositeltava felodipiinin aloitusannos tulee vähentää pienimmäksi terapeuttisesti tehokkaaksi annokseksi. Annosta voidaan nostaa vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioimisen jälkeen (ks. 5.2 Farmakokinetiikka). Käyttö on vasta-aiheista potilailla, joiden maksan toiminta on vakavasti heikentynyt.

Heikentynyt munuaistoiminta

Lääkkeen farmakokinetiikkaan ei vaikuta merkittävästi se, että potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joiden

munuaistoiminta on vakavasti heikentynyt (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja kohta 5.2 Farmakokinetiikka).

Lapset

Felodipiiniä ei tule antaa lapsille, sillä turvallisuutta ja tehokkuutta tässä ryhmässä ei ole varmistettu.

Antaminen

Depottabletit otetaan aamuisin riittävän nestemäärän kanssa (esim. vesilasillisen, mutta EI greippimehun kanssa) (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Depottabletit niellään kokonaisena, eikä niitä saa murskata eikä pureskella. Tabletit voidaan ottaa tyhjään mahaan tai kevyen aterian yhteydessä, mutta runsaasti rasvaa sisältäviä ateriaa tulee välttää (ks. 5.2 Farmakokinetiikka).

4.3 Vasta-aiheet

Felodipiinin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on:

- yliherkkyys felodipiinille (tai muille dihydropyridiineille) tai jollekin apuaineelle
- sydänperäinen sokki (kuten muillakin dihydropyridiiniainvalmisteilla, hoito on keskeytettävä, jos potilaalle on kehittymässä sydänperäinen sokki).
- vakava aortta- tai mitraalistennoosi
- obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia
- epästabiili angina pectoris
- akuutti sydäninfarkti (sydäninfarktista 4–8 viikkoa)
- kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta
- vakava maksan vajaatoiminta
- raskaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Felodipiiniä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on:

- johtumishäiriöitä, kompensoitunut sydämen vajaatoiminta, takykardia ja aortta- tai mitraaliläppästennoosi.
- lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, sillä verenpainetta alentava vaikutus saattaa voimistua. Annostuksen muuttamista tulee harkita.
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min, kreatiniini > 1,8 mg/dl)
- toisen tai kolmannen asteen AV-katkos

Jos felodipiinihoito keskeytetään äkillisesti, yksittäistapauksissa voi ilmetä hypertensiivinen kriisi.

Felodipiini saattaa aiheuttaa merkitsevän verenpaineen laskun (verisuonia laajentava vaikutus) ja sen seurauksena takykardiaa, joka voi johtaa sydänlihaskemiaan herkillä potilailla. Jos potilaalla on tällainen alttius, hän voi saada sydäninfarktin (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka).

Dihydropyridiinit saattavat aiheuttaa akuutin verenpaineen laskun. Joihinkin tapauksiin liittyy hypoperfuusion ja siihen liittyvän reflektorisen takykardian riski (paradoksaalinen ahdistuneisuus) (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka).

Felodipiini metaboloituu CYP3A4-entsyymien avulla. Siksi samanaikainen CYP 3A4-entsyymejä voimakkaasti estävien tai indusoivien lääkkeiden käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden sekä muut yhteisvaikutukset). Samasta

syystä greippimehun samanaikaista nauttimista tulee välttää (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden sekä muut yhteisvaikutukset).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Felodipiini on CYP3A4:n substraatti. CYP3A4-entsyymiä indusoivilla ja estävillä lääkkeillä on huomattava vaikutus felodipiinipitoisuuksiin.

Muut verenpainelääkkeet ja trisykliset masennuslääkkeet saattavat voimistaa felodipiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Felodipiinin ja maksan P450-sytokromin isoentsyymiä 3A4 estävien lääkkeiden (kuten simetidiini, atsolijohdoksiin kuuluvat sienilääkkeet [itrakonatsoli, ketokonatsoli], makrolidiantibiootit [erytromysiini] tai HIV-proteaasin estäjät) samanaikainen käyttö suurentaa plasman felodipiinipitoisuutta (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Greippimehu suurentaa huippupitoisuutta plasmassa ja lisää biologista hyötyosuutta mahdollisesti hedelmämehun flavonoidien kanssa ilmenevän yhteisvaikutuksen vuoksi. Siksi greippimehua ei tule nauttia felodipiinin kanssa.

Samanaikainen karbamatsepiinin, fenytoiinin, barbituraattien (esim. fenobarbitaali) ja rifampisiinin kaltaisten lääkkeiden käyttö pienentää plasman felodipiinipitoisuutta maksassa tapahtuvan entsyymi-induktion (sytokromi P₄₅₀-järjestelmä) vaikutuksesta. Siksi fenodipiiniannoksen nostaminen saattaa olla tarpeellista.

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa felodipiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Felodipiini saattaa suurentaa syklosporiinin C_{max}-arvoa. Syklosporiini saattaa lisäksi estää felodipiinin metaboliaa, mikä voi aiheuttaa mahdollisen felodipiinin toksisuusriskin.

Veren digoksiinipitoisuus suurenee samanaikainen felodipiinin käytön yhteydessä. Siksi digoksiiniannoksen pienentäminen tulee ottaa huomioon, kun näitä kahta lääkettä käytetään samanaikaisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Felodipiinin käyttö on vasta-aiheista koko raskausajan, koska eläinkokeissa on havaittu sikiöön kohdistuvia vahinkoja (ks. 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen felodipiinihoidon aloittamista.

Felodipiini erittyy äidinmaitoon. Jos imettävä äiti käyttää felodiipinia hoitoannoksina, vain hyvin pieni osa vaikuttavasta aineesta imeytyy äidinmaidon mukana pelkästään rintaruokinnassa olevaan lapseen. Tämän mahdollisista riskeistä vastasyntyneelle ei ole kokemusta, minkä vuoksi rintaruokinta tulee varmuuden vuoksi keskeyttää hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Felodiipihoido vaatii säännöllistä lääkärin valvontaa. Felodipiini saattaa vaikuttaa reaktiokykyyn siinä määrin, että kyky toimia liikenteessä tai käyttää koneita (tai työskennellä ilman asianmukaista turvavarustusta) saattaa heikentyä. Näin voi käydä erityisesti hoidon alkuvaiheessa tai annoksen nostamisen, lääkityksen vaihtamisen tai samanaikaisen alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Erittäin yleiset (> 10 %): punoitus, päänsärky tai korvien soiminen, etenkin hoidon alkuvaiheessa tai annoksen nostamisen tai suurten annosten antamisen yhteydessä. Nämä vaikutukset häviävät yleensä hoidon jatkuessa.

Yleiset (>1 % < 10 %): ääreisosien turvotus (nilkan turvotuksen vaikeusaste riippuu annoksesta).

Yleisesti, etenkin hoidon alkuvaiheessa, saattaa esiintyä angina pectoris –kohtauksia, tai jos potilaalla on ennestään angina pectoris, kohtauksien esiintymistiheys, kesto ja vaikeusaste saattavat kasvaa.

Epätavalliset (> 0,1 % < 1 %): huimaus, väsymys, verenpaineen lasku, pyörtyminen, sydämentykytyks, takykardia ja hengenahdistus, levottomuus, parestesiat, vapina, lihaskipu, nivelkipu, ruoansulatuskanavan vaivat (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus), painonnousu, hikoilu, tiheä virtsaamistarve, iho- ja yliherkkyysoireet, kuten kutina, urtikaria, eksanteema ja valoherkkyys. Felodipiinihoito saattaa epätavallisena aiheuttaa ienten liikakasvua ja ientulehdusta.

Harvinaiset (> 0,01 % < 0,1 %): leukosytoklastinen vaskuliitti.

Erittäin harvinaiset, mukaan lukien erillisraportit (< 0,01 %): maksan toimintahäiriöitä (transaminaasiarvojen nousu), eksfoliativinen dermatiitti, angioedeema ja kuume sekä erektiohäiriöt, gynekomastia, sydäninfarkti ja runsas kuukautisvuoto.

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet

Yliannostus saattaa johtaa ääreisverisuonten liialliseen laajenemiseen, johon liittyy huomattava verenpaineen lasku ja harvinaisena bradykardia.

Yliannostuksen hoito

Hoitotoimenpiteet tulee kohdistaa vaikuttavan aineen poistamiseen ja elintoimintojen seuraamiseen. Mikäli voimakasta verenpaineen laskua esiintyy, oireenmukainen hoito tulee aloittaa ja potilas tulee asettaa makuuasentoon jalat kohotettuina. Mikäli esiintyy bradykardiaa, tulee antaa atropiinia (0,5–1 mg) laskimoon. Laskimonsisäinen nesteytys tulee tehdä varovasti hemodynamiikkaa seuraten, jotta vältetään sydämen kuormittumiselta. Myös ensisijaisesti alfa1-adrenoseptoreihin vaikuttavia sympatomimeettisiä lääkeaineita voidaan antaa. Annostus riippuu saavutetusta tehosta.

Vain pieni osa felodipiinista (n. 9 %) voidaan poistaa dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

1,4-dihydropyridiini johdokset/kalsiuminestäjät

ATC-koodi:

C08C A02

Felodipiini on kalsiuminestäjä, joka on dihydropyridiini johdoksiin kuuluva kalsiumkanavan salpaaja. Kalsiuminestäjät vaikuttavat sileälihassolujen solukalvolla oleviin jänniteherkkiin L-tyypin (hitaasti sulkeutuviin) kalsiumkanaviin ja vähentävät kloridi-ionien sisäänvirtausta. Tällöin verisuonet laajenevat.

Felodipiinin vaikutus kohdistuu selektiivisemmin verisuonten sileälihakseen kuin sydänlihakseen. Felodipiini laajentaa selektiivisesti arterioleja vaikuttamatta laskimoihin. Felodipiini aiheuttaa annosriippuvaisen verenpaineen laskun laajentamalla verisuonia ja vähentää siten ääreisverisuonivastusta. Se alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta. Felodipiinin hemodynaamiseen vaikutukseen liittyy reflektorinen (baroreseptorivälitteinen) takykardia. Felodipiinillä ei hoitoannoksina ole suoraa vaikutusta sydämen supistumisvireyteen eikä johtumiseen. Felodipiini vähentää munuaisverisuonivastusta. Glomerulusten suodattumisnopeus säilyy muuttumattomana.

Felodipiinilla on vähäinen natriureettinen/diureettinen vaikutus eikä se aiheuta nesteretentiota.

Felodipiinia voidaan käyttää yksin tai myös beetasalpaajiin, diureetteihin tai ACE:n estäjiin yhdistettynä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Felodipiini imeytyy täydellisesti oraalisien annosten jälkeen. Depottableteilla imeytymisvaihe on pidentynyt. Täten saavutetaan tasainen 24 tuntia kestävä terapeutinen felodipiinin pitoisuus plasmassa. Felodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–5 tunnissa, ja plasman felodipiinipitoisuus säilyy tasaisena terapeutisella alueella 24 tunnin ajan. Vakaa tila saavutetaan n. 3 päivässä hoidon aloittamisesta. Suuresta ensikierron vaikutuksesta johtuen ainoastaan 15 % annoksesta on systeemisesti käytettävissä.

Jakautuminen

Felodipiini sitoutuu plasman proteiineihin yli 99 %:sti. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa on n. 10 l/kg, mikä viittaa siihen, että felodipiiniä jakautuu laajasti kudoksiin. Merkittävää kumuloitumista pitkäaikaishoidossa ei tapahdu.

Metabolia

Felodipiini metaboloituu suurissa määrin maksassa CYP3A4:n vaikutuksesta. Kaikki tunnistetut metaboliitit ovat inaktiivisia.

Eliminaatio

Virtsassa ei havaita muuttumatonta lähtöainetta. Felodipiinin keskimääräinen terminaalivaiheen puoliintumisaika on 25 tuntia. Maksassa biotransformaation kautta syntyneet inaktiiviset hydrofiiliset metaboliitit eliminoituvat pääosin (lähes 70 %:sti) munuaisteitse ja loppuosa ulosteen mukana. Plasmapuhdistuma on keskimäärin 1100 ml/l maksan verenkierrosta riippuen.

Vanhukset

Vanhuspotilaiden plasmassa on havaittu suurentuneita pitoisuuksia.

Heikentynyt maksan toiminta

Maksan vajaatoimintapotilaiden plasmassa on mitattu jopa 100 % pitoisuuksien nousuja.

Heikentynyt munuaistoiminta

Heikentynyt munuaistoiminta ei vaikuta felodipiinin farmakokinetiikkaan, vaikka inaktiivisten metaboliittien kumuloitumista tapahtuukin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Ruoan vaikutus

Rasvaisen ruoan samanaikainen nauttiminen vaikuttaa imeytymisnopeuteen, mutta ei imeytymisen määrään. C_{max} oli 2–2,5-kertainen runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä kuin tyhjiin mahaan otettaessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Eläimillä suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa todettiin haittavaikutuksia. Vaikutukset rotilla (pitkittänyt tiineyden kesto ja vaikea synnytys) ja kaniineilla (varpaan kärkiluun epänormaali kehitys todennäköisesti kohdun ja istukan välisen verenkierron heikkenemisen seurauksena) eivät osoittaneet aineella olevan suoraa teratogeenistä vaikutusta, vaan ovat farmakodynamisten vaikutusten toissijaisia seurauksia. Apinoilla havaittiin varpaiden kärkiluiden asennossa poikkeavuutta. Näiden havaintojen merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, povidoni, propyyiligallaatti, vedetön, kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti

Tabletin päällys:

Hypromelloosi, punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171), talkki, prolyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC alumiini lämpösuojapakkaukset.

Pakkauskoot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250, 500 ja 1000 depottablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17197

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.8.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.12.2006