

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Felodipin ratiopharm® 5 mg depottabletti
Felodipin ratiopharm® 10 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg:

Yksi depottabletti sisältää 5 mg felodipiiniä.
Apuaineet: 23,95 mg laktoosia

10 mg:

Yksi depottabletti sisältää 10 mg felodipiiniä.
Apuaineet: 21,45 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

5 mg: Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen depottabletti, jossa merkintä 5.

10 mg: Punaruskea, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen depottabletti, jossa merkintä 10.

4. KIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaali verenpainetauti

4.2 Annostus ja antotapa

Felodipin ratiopharm® annostellaan tavallisesti seuraavasti:

Suosittelava alkuannos on 5 mg felodipiiniä kerran päivässä.

Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa 10 milligrammaan felodipiiniä kerran päivässä tai hoitoon voidaan lisätä toinen verenpainelääke. Annoksen suurentamisen väliajan on oltava vähintään 2 viikkoa.

Tavallinen ylläpitoannos on 5-10 mg kerran päivässä.

Suurin vuorokausiannos on 10 mg felodipiiniä.

Annos on säädettävä potilaan hoitovasteen mukaiseksi.

Iäkkäät potilaat

Suosittelava alkuannos on 2,5 mg. Seuraavien annoksen suurentamisten yhteydessä on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Heikentynyt maksan toiminta

Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö, suositeltava alkuannos on pienennettävä pienimpään mahdolliseen terapeuttisesti tehokkaaseen felodipiiniannokseen.

Annosta voidaan suurentaa vain, kun lääkkeen etuja on tarkkaan vertailtu sen aiheuttamiin riskeihin. (ks. kohta 5.2). Lääke on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta

Heikentynyt munuaisten toiminta

Lääkkeen farmakokinetiikkaan ei vaikuta merkittävästi se, että potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Lapset

Felodipiiniä ei suositella lapsille, sillä tiedot sen turvallisuudesta ja tehosta lapsipotilailla ovat puutteelliset.

Lääkkeen ottaminen

Depottabletit otetaan aamuisin runsaan nestemäärän kanssa (esim. lasi vettä, EI greippimehuaa, ks. kohta 4.5). Depottabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa pureskella tai murskata. Tabletit voidaan ottaa tyhjään mahaan tai kevyen aterian yhteydessä. On kuitenkin vältettävä runsaasti rasvaa sisältävää ateriaa (ks. kohta 5.2)

4.3 Vasta-aiheet

Felodipiini on vasta-aiheinen potilailla:

- jotka ovat yliherkkiä felodipiinille (tai muille dihydropyridiineille) tai valmisteen apuaineelle.
- joilla on ollut sydänperäinen sokki (kuten muillakin dihydropyridiinivalmisteilla, hoito on keskeytettävä, jos potilaalle on kehittymässä sydänperäinen sokki)
- joilla on vakava aortan tai hiippaläpän ahtauma
- joilla on ahtauttava hypertrofinen kardiomyopatia
- joilla on epävakaa angina pectoris
- joilla on akuutti sydäninfarkti (4-8 viikon kuluessa sydäninfarktista)
- joilla on hoitamaton sydämen vajaatoiminta
- joilla on vakava maksan vajaatoiminta
- jotka ovat raskaana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Felodipiiniä on käytettävä varoen potilailla:

- joilla on johtumishäiriöitä, kompensoitunut sydämen vajaatoiminta, takykardia tai aortta- tai hiippaläpän stenoosi.
- joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, koska verenpainetta laskeva vaikutus voi voimistua. Annostuksen säätöä on syytä harkita.
- joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (GFR <30 ml/min).
- joilla on II tai III asteen AV-katkos.

Jos felodipiinihoito lopetetaan äkillisesti, eräissä yksittäisissä tapauksissa voi ilmetä hypertensiivinen kriisi.

Felodipiini voi aiheuttaa huomattavaa verenpaineen laskua (vasodilaatiovaikutus) ja siihen liittyvää takykardiaa, mikä johtaa sydänlihaksen iskemiaan herkillä potilailla, jotka voivat saada sydäninfarktin (ks. kohta 5.1).

Dihydropyridiinit voivat aiheuttaa äkillisen verenpaineen laskun. Joissakin tapauksissa on riskinä hypoperfuusio, johon liittyy refleksitakykardiaa (paradoksaalinen angina) (ks. kohta 5.1).

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Felodipiini on CYP3A4:n substraatti. CYP3A4:ä indusoivat tai estävät lääkkeet vaikuttavat huomattavasti

felodipiinin pitoisuuksiin.

Muut verenpainetta alentavat lääkkeet tai trisykliset depressiolääkkeet voivat lisätä felodipiinin antihypertensiivistä vaikutusta.

Felodipiinin ja maksan P450-syrokromin 3A4-isoentsyymiä estävien lääkkeiden (esim. simetidiinin, atsoli-sienilääkkeiden [itrakonatsolin tai ketokonatsolin], makrolidiantibioottien [erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini] tai HIV-proteaasin estäjien) samanaikainen käyttö aiheuttaa plasman felodipiinipitoisuuksien suurenemisen (ks. kohta 4.4).

Greippimehu suurentaa huippupitoisuuksia plasmassa ja biologista hyötyosuutta luultavasti vaikuttamalla yhdessä hedelmämehussa olevien flavonoidien kanssa. Greippimehua ei pidä siksi ottaa yhdessä felodipiinin kanssa.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkkeitä kuten karbamatsepiiniä, fenytoiinia ja barbituraatteja (esim. fenobarbitaalia) ja rifampisiiniä, tämä pienentää felodipiinipitoisuuksia plasmassa maksan entsyymi-induktion (sytokromiP450 -järjestelmän) kautta. Vastaavanlainen vaikutus on odotettavissa myös, jos felodipiinia käytetään samanaikaisesti mäkikuisman kanssa. Tämän takia voi olla tarpeen suurentaa felodipiinin annosta.

Hydroklooritiatsidi voi voimistaa felodipiinin verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Felodipiini voi suurentaa syklosporiinin huippupitoisuuksia. Lisäksi syklosporiini voi estää felodipiinin metaboliaa, mikä voi aiheuttaa felodipiinin toksisuuden riskin.

Digoksiinin pitoisuudet plasmassa suurenevat potilailla, jotka saavat samanaikaisesti felodipiiniä. Siksi on otettava huomioon digoksiiniannoksen pienentämisen mahdollisuus, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Felodipiini on vasta-aiheinen koko raskauden ajan, koska eläintutkimuksissa on todettu sikiövaurioita (ks. kohta 5.3). Raskaus on suljettava pois ennen felodipiinihoidon aloittamista.

Felodipiini erittyy äidinmaitoon.. Siksi on varmuuden vuoksi syytä keskeyttää imetys felodipiinin käytön ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Felodipiini voi aiheuttaa huimausta tai väsymystä. Näin voi käydä erityisesti hoidon alkuvaiheessa, annoksen nostamisen tai samanaikaisen alkoholin käytön yhteydessä. Jos tällaisia haittavaikutuksia ilmenee, potilaan tulee pidättäytyä autolla-ajosta ja muista tarkkuutta vaativista tehtävistä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on listattu ohessa elinryhmittäin ja esiintyvyyksittäin.

Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: erittäin yleinen ($\geq 10\%$), yleinen ($\geq 1\%$, $< 10\%$), melko harvinainen ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), harvinainen ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), erittäin harvinainen ($< 0,01\%$) mukaan lukien yksittäiset tapaukset, ei tiedossa (esiintyvyyttä ei voida arvioida olemassa olevista tiedoista).

Hermoston häiriöt

Erittäin yleinen: Päänsärky (erityisesti hoidon alkuvaiheessa, annoksen nostamisen yhteydessä tai käytettäessä suuria annoksia). Tavallisesti nämä vaikutukset laantuvat hoidon jatkuessa.

Melko harvinainen: Parestesiat, heitehuimaus, väsymys, pyörtäminen, levottomuus

Korva- ja sisäkorvahäiriöt

Erittäin yleinen: Tinnitus (erityisesti hoidon alkuvaiheessa, annoksen nostamisen yhteydessä tai käytettäessä suuria annoksia). Tavallisesti nämä vaikutukset laantuvat hoidon jatkuessa.

Sydänhäiriöt

Yleinen: Erityisesti hoidon alkuvaiheessa saattaa esiintyä angina pectoris –kohtauksia tai potilailla, joilla on jo todettu angina pectoris, voi kohtauksien tiheys, kesto ja vakavuus lisääntyä.

Melko harvinainen: Sydämen tykytys, takykardia, verenpaineen aleneminen

Erittäin harvinainen: Sydäninfarkti

Verisuonistohäiriöt

Harvinainen: Leukosytoklastinen vaskuliitti

Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt

Melko harvinainen: Dyspnea

Ruoansulatuskanavanhäiriöt

Melko harvinainen: Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus

Maksa- ja sappihäiriöt

Erittäin harvinainen: Maksan toiminnan häiriöt (kohonneet transaminaasipitoisuudet)

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

Erittäin yleinen: Punastuminen (erityisesti hoidon alkuvaiheessa, annoksen nostamisen yhteydessä tai käytettäessä suuria annoksia). Tavallisesti nämä vaikutukset laantuvat hoidon jatkuessa.

Melko harvinainen: Iho- ja yliherkkyysoireet kuten kutina, nokkosihottuma, eksanteema ja valoherkistyneisyys. Ienten hyperplasia ja gingiviitti.

Erittäin harvinainen: Eksfoliatiiivinen dermatiitti

Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt

Melko harvinainen: Myalgia, artralgia, vapinat

Munuais- ja virtsatiehäiriöt

Melko harvinainen: Tiheä virtsaaminen

Sukuelinten ja rintojen häiriöt

Erittäin harvinainen: Erektiohäiriöt, gynekomastia, menorragia

Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt

Yleinen: Perifeerinen edeema (nilkkaturvotuksen aste on annoksesta riippuvainen).

Melko harvinainen: Painon lisäys, hikoilu

Erittäin harvinainen: Angioedeema, kuume

4.9 Yliannostus

Intoksikaation merkit

Yliannostus voi johtaa liialliseen perifeeriseen vasodilataatioon, johon liittyy voimakas verenpaineen aleneminen ja joissakin harvoissa tapauksissa bradykardiaa.

Intoksikaation hoito

Yliannostuksen hoidossa on keskityttävä vaikuttavan aineen poistamiseen elimistöstä (esim. lääkehiilen anto, suolistohuuhtelu) ja tärkeiden elintoimintojen seuraamiseen. Verenpaineen laskiessa paljon annetaan oireidenmukaista hoitoa niin, että potilas makaa selällään jalkojen ollessa kohotettuina. Jos yliannostukseen

liittyy bradykardiaa, annetaan i.v.-artopiiniä (0,5 - 1,0 mg). On annettava myös muuta i.v.-nestettä hemodynaamiikkaa seuraten sydämen ylikuormituksen välttämiseksi. Voidaan myös antaa sympatomimeettisiä lääkkeitä (esim. dobutamiinia, dopamiinia, noradrenaliinia tai adrenaliinia), jotka vaikuttavat lähinnä α_1 -adrenoreseptoriin. Annostus riippuu hoitovasteesta.

Felodipiini on vain minimaalisesti (noin 9 %) dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:
Dihydropyridiini johdos

ATC-koodi
C08CA02

Felodipiini on kalsiumkanavia salpaaviin dihydropyridiineihin kuuluva kalsiumantagonisti. Kalsiumantagonistit salpaavat sähköisestä jännitteestä riippuvia L-tyypin (hitaita) sileiden lihaksien solujen plasmakalvojen kalsiumkanavia ja vähentävät kalsiumionien tuloa soluihin. Tämä aiheuttaa vasodilataatiota. Felodipiini vaikuttaa paljon enemmän verisuonien sileihin lihaksiin kuin sydänlihakseen. Felodipiini laajentaa selektiivisesti arterioleja, eikä se vaikuta laskimoihin. Felodipiini alentaa annoksesta riippuen verenpainetta vasodilataation ja siten perifeerisen vastuksen vähentymisen kautta. Se alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta. Felodipiinin hemodynaamiseen vaikutukseen liittyy (baroreseptorivälitteinen) refleksitakykardia. Felodipiinillä ei ole terapeuttisia annoksia käytettäessä suoranaista vaikutusta sydämen supistuvuuteen tai johtumiseen. Felodipiini vähentää munuaisten verisuonivastusta. GFR ei muutu.

Felodipiinillä on heikko natriureettinen/diureettinen vaikutus, eikä se aiheuta nesteretentiota.

Felodipiiniä voidaan käyttää yksinään sekä myös samanaikaisesti beetasalpaajien, diureettien ja ACE:n estäjien kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu felodipiini imeytyy täydellisesti. Depottableteilla imeytymisvaihe on pidentynyt. Täten saavutetaan tasainen 24 tuntia kestävä terapeuttinen felodipiinin pitoisuus plasmassa. Felodipiinin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 3 - 5 tunnin kuluttua. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan noin 3 päivän kuluttua hoidon alkamisesta. Koska lääkkeellä on suuri ensikierron vaikutus, otetun annoksen suhteellinen hyötyosuus on vain noin 15 %.

Jakautuminen

Felodipiiniä sitoutuu > 99 % plasman proteiineihin. Jakaantumistilavuus on 10 l/kg, joten felodipiini jakaantuu laajamittaisesti kudoksiin. Pitkäaikaisessa hoidossa ei tapahdu merkittävää kertymistä.

Metabolia

Felodipiini metaboloituu suurelta osin maksassa CYP3A4:n vaikutuksesta. Kaikki tunnetut metaboliitit ovat inaktiivisia.

Eliminaatio

Muuttumatonta emoainetta ei voida todeta virtsassa. Felodipiinin puoliintumisaika plasmassa on terminaalivaiheessa 25 tuntia. Inaktiiviset hydrofiiliset metaboliitit, jotka muodostuvat maksan biotransformaatioissa, erittyvät pääasiassa (noin 70 %) munuaisten kautta ja loput ulosteissa.

Keskimääräinen plasmaselvitys on 1100 ml/l ja riippuu maksan verenvirtauksesta.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla on mitattu suurentuneita pitoisuuksia plasmassa.

Heikentynyt maksan toiminta

Potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, on todettu lääkkeen pitoisuuksien suurenneen plasmassa jopa 100-prosenttisesti.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Munuaisten toiminnan heikkeneminen ei vaikuta felodipiinin farmakokinetiikkaan, vaikka inaktiivisten metaboliittien kertymistä ilmeneekin.

Ruuan vaikutus

Samanaikainen rasvapitoisen ruuan syöminen vaikuttaa felodipiinin imeytymisnopeuteen muttei määrään. C_{max} oli rasvapitoisen aterian jälkeen 2-2,5 kertaa suurempi kuin paaston jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa prekliinisissä tutkimuksissa, joiden kohteena on ollut lääkkeen turvallisuus, pitkäaikaishoidon toksisuus, genotoksisuus ja karsinogeenisyys, ei ole todettu lääkkeen aiheuttavan erityistä riskiä ihmiselle. Eläinkokeissa ei ole todettu suvun jatkamiseen kohdistuvia haittavaikutuksia. Vaikutukset, jotka todettiin rotilla (raskausajan piteneminen ja vaikeat synnytykset) ja kaneilla (distaalisten sormi- ja varvasluiden kehityshäiriöt, oletettavasti uteroplaseentaalisen perfuusion huononemisen aiheuttamia) eivät viitanneet suoranaiseen teratogeeniseen vaikutukseen vaan farmakodynaamisen vaikutuksen sekundaarisiin seurauksiin. Apinoilla todettiin distaalisten falangien epänormaaleja asentoja. Näiden löydösten merkitystä ihmisten hoidossa ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Povidoni K25
Propyyliigallaatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta PVC/PVDC-alumiini-läpipainopakkauksessa
2 vuotta HDPE-purkissa

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25⁰C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE-purkki
Pakkauskoot: 100 ja 250 depottablettia

PVC/ PVDC-alumiini-läpipainopakkaukset
Pakkauskoot: 20, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 98, 100, 100x1 ja 250 depottablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89070 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17101, 17102

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.8.2003/

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.9.2010