

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Felodipin ratiopharm 2,5 mg depottabletti
Felodipin ratiopharm® 5 mg depottabletti
Felodipin ratiopharm® 10 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2,5 mg:

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg felodipiiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 25,2 mg laktoosimonohydraattia.

5 mg:

Yksi depottabletti sisältää 5 mg felodipiiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 23,95 mg laktoosimonohydraattia

10 mg:

Yksi depottabletti sisältää 10 mg felodipiiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 21,45 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

2,5 mg: Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen depottabletti.

5 mg: Hennon vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen depottabletti.

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

4. KIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio

Stabiili *angina pectoris*

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

Annos on sovitettava yksilöllisesti. Hoito voidaan aloittaa annoksella 5 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan potilaan vasteesta riippuen tarvittaessa pienentää 2,5 mg:aan kerran vuorokaudessa tai suurentaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa hoitoon voidaan lisätä toinen verenpainelääke. Tavallinen ylläpitoannos on 5 mg kerran vuorokaudessa.

Angina pectoris

Annos on sovittava yksilöllisesti. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annos voidaan suurentaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla hoidon aloitusta on harkittava pienimmällä mahdollisella annoksella.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Felodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa olla kohonnut potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, ja pienempi annos voi olla riittävä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Felodipiinin käytöstä hypertensiivisillä pediatrisilla potilailla on vain vähän kokemusta kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Tabletit otetaan aamuisin ja ne niellään veden kera. Jotta valmisteiden depotominaisuudet säilyisivät, tabletteja ei saa jakaa, murskata tai pureskella. Tabletit voi ottaa tyhjään mahaan tai kevyen aterian jälkeen, joka ei sisällä runsaasti rasvaa tai hiilihydraatteja.

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hoitamaton sydämen vajaatoiminta
- Akuutti sydäninfarkti
- Epästabiili *angina pectoris*
- Hemodynaamisesti merkittävä sydänlöpän ahtauma
- Dynaaminen sydämen ulosvirtauksen este.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Felodipiinin tehoa ja turvallisuutta hypertensiivisten kriisien hoidossa ei ole tutkittu.

Felodipiini saattaa aiheuttaa merkittävää hypotensiota ja sen seurauksena takykardiaa. Tämä voi johtaa sydänlihaskemiaan siihen taipuvaisilla potilailla.

Felodipiinin puhdistuma tapahtuu maksan kautta. Näin ollen potilailla, joiden maksan toiminta on selvästi heikentynyt, on odotettavissa tavallista korkeampia lääkeainepitoisuuksia plasmassa ja keskimääräistä suurempi vaste (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö valmisteiden kanssa, jotka indusoivat tai estävät voimakkaasti CYP3A-entsyymejä, johtaa felodipiinin pitoisuuden voimakkaaseen suurenemiseen tai pienemiseen plasmassa. Tämän vuoksi tällaisia yhdistelmiä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Lievää ienhyperplasiaa on raportoitu potilailla, joilla on vaikea ientulehdus/periodontiitti. Hyperplasia voidaan välttää tai sitä voidaan vähentää huolellisella hammashygienialla.

Felodipin ratiopharm sisältää laktoosia. 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 metaboloituu maksassa sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta. Samanaikainen CYP3A4-entsyymijärjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden käyttö saattaa vaikuttaa felodipiinin pitoisuuteen plasmassa.

Entsyymi-interaktiot

Sytokromi P450:n 3A4-isoentsyymiä estävät tai indusoivat aineet saattavat vaikuttaa felodipiinin pitoisuuteen plasmassa.

Yhteisvaikutukset, jotka johtavat felodipiinipitoisuuden nousuun plasmassa

CYP3A4-entsyymien estäjien on osoitettu suurentavan felodipiinin pitoisuuksia plasmassa. Kun felodipiinia annettiin yhdessä tehokkaan CYP3A4:n estäjän itrakonatsolin kanssa, felodipiinin C_{\max} suureni 8-kertaiseksi ja AUC 6-kertaiseksi. Kun felodipiinia ja erytromysiiniä annettiin samanaikaisesti, felodipiinin C_{\max} ja AUC suurenivat noin 2,5-kertaisiksi. Simetidiini suurensi felodipiinin C_{\max} - ja AUC-arvoja noin 55 %. Yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa on vältettävä.

Jos ilmenee kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia, jotka johtuvat lisääntyneestä felodipiinialtistuksesta, kun felodipiinia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa, on harkittava felodipiinin annoksen muuttamista ja/tai CYP3A4:n estäjän käytön lopettamista.

Tällaisia aineita ovat esim:

- simetidiini
- erytromysiini
- itrakonatsoli
- ketokonatsoli
- HIV-lääkkeet/proteaaasin estäjät (esim. ritonaviiri)
- tietyt greippimehussa esiintyvät flavonoidit.

Felodipiinitabletteja ei pidä ottaa greippimehun kanssa.

Yhteisvaikutukset, jotka johtavat tavallista pienempään felodipiinipitoisuuteen plasmassa

Sytokromi P450 3A4 -järjestelmän entsyymi-induktorien on osoitettu pienentävän felodipiinin pitoisuutta plasmassa. Kun felodipiinia annettiin yhdessä karbamatsepiinin, fenytoiinin tai fenobarbitaalin kanssa, felodipiinin C_{\max} pieneni 82 % ja AUC 96 %. Yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa on vältettävä.

Jos ilmenee tehon puutetta, joka johtuu vähentyneestä felodipiinialtistuksesta, kun felodipiinia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa, on harkittava felodipiinin annoksen muuttamista ja/tai CYP3A4:n induktorin käytön lopettamista.

Tällaisia aineita ovat esim:

- fenytoiini
- karbamatsepiini
- rifampisiini
- barbituraatit
- efavirensi
- nevirapiini
- *Hypericum perforatum* (mäkikuisma).

Muut interaktiot

Takrolimuusi: Felodipiini saattaa suurentaa takrolimuusin pitoisuutta veressä. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, on takrolimuusipitoisuutta seerumissa seurattava ja takrolimuusin annostusta tarvittaessa säädettävä.

Siklosporiini: Felodipiinillä ei ole vaikutusta siklosporiinipitoisuuksiin plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Felodipiiniä ei saa käyttää raskauden aikana. Non-kliniisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa todettiin sikiön kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, joiden katsottiin johtuvan felodipiinin farmakologisesta vaikutuksesta.

Imetys

Felodipiini on todettu ihmisen rintamaidossa, eikä sen käyttöä rintaruokinnan aikana suositella, koska ei ole riittävästi tietoja sen mahdollisista vaikutuksista imeväiseen.

Hedelmällisyys

Tiedot mahdollisista vaikutuksista potilaiden hedelmällisyyteen puuttuvat. Rotilla tehdyssä non-kliniisessä lisääntymistutkimuksessa (ks. kohta 5.3) todettiin, että lähellä terapeuttisia annoksia olevilla annoksilla oli vaikutuksia sikiön kehitykseen, mutta ei hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Felodipiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos felodipiinia käyttävällä potilaalla on päänsärkyä, pahoinvointia, huimausta tai väsymystä, reaktiokyky saattaa olla heikentynyt. Erityisesti hoitoa aloitettaessa kehoitetaan varovaisuuteen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiili

Felodipiini voi aiheuttaa ihon ja kasvojen punastumisreaktioita, päänsärkyä, sydämentykytystä, huimausta ja väsymystä. Useimmat näistä haittavaikutuksista ovat annoksesta riippuvia, ja ne ilmaantuvat tavallisesti hoidon aloittamisen yhteydessä tai annoksen suurentamisen jälkeen. Jos tällaisia haittavaikutuksia esiintyy, ne ovat yleensä ohimeneviä ja lievenevät ajan kuluessa.

Felodipiinihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä annoksesta riippuvaa nilkkojen turvotusta. Tämä turvotus johtuu prekapillaarisesta vasodilaatiosta, eikä yleistyneestä nesteen kertymisestä elimistöön.

Felodipiinin käytön yhteydessä on raportoitu lievää ienhyperplasiaa potilailla, joilla oli vaikea gingiviitti/parodontiitti. Hyperplasia on vältettävissä tai lievennettävissä huolellisella suuhygienialla.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Alla luetellut haittavaikutustiedot on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Hermosto</i>	Yleinen Melko harvinainen	Päänsärky Huimaus, parestesia
<i>Sydän</i>	Melko harvinainen	Takykardia, sydämentykytys

<i>Verisuonisto</i>	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen	Punastuminen Hypotensio Pyörtyminen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Pahoinvointi, vatsakipu Oksentelu Ienhyperplasia, ientulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Ihottuma, kutina Nokkosihottuma Valoyliherkkyysreaktiot, leukosytoklastinen vaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Harvinainen	Nivelsärky, lihassärky
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Hyvin harvinainen	Tiheävirtsaus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Harvinainen	Impotenssi / seksuaaliset toimintahäiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Perifeerinen edeema Väsytys Yliherkkyysreaktiot, kuten angioedeema, kuume

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Mikäli aiheellista: lääkehiilen anto ja vatsahuuhtelu, jos se tehdään yhden tunnin kuluessa yliannostuksesta. Jos potilaalla ilmenee voimakasta verenpaineen laskua, on hänelle annettava oireenmukaista hoitoa. Potilas asetetaan makuuasentoon jalat kohotettuina. Mikäli samalla esiintyy bradykardiaa, annetaan 0,5 - 1 mg atropiinia laskimoon. Jos nämä toimenpiteet eivät riitä, on plasmatilavuutta lisättävä esim. glukoosi-, fysiologisella keittosuola- tai dekstraani-infusiolla. Jos tämäkään ei riitä, voi potilaalle antaa sympatomimeettisiä lääkeaineita, jotka vaikuttavat ensisijaisesti alfa₁-adrenoreseptoreihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumkanavan salpaajat, dihydropyridiinijohdokset; ATC-koodi: C08CA02

Vaikutusmekanismi

Felodipiini on verisuoniselektiivinen kalsiumin estäjä. Se laskee valtimoverenpainetta systeemistä verisuonivastusta alentamalla. Koska felodipiini vaikuttaa selektiivisesti arteriolien sileään lihaksistoon, sillä ei

terapeuttisina annoksina ole suoraa vaikutusta sydämen supistumisvireyteen tai johtumiseen. Felodipiinin käyttöön ei liity ortostaattista hypotoniaa, koska se ei vaikuta laskimoiden sileään lihaksistoon eikä adrenergiseen vasomotoriseen säätelyyn.

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Felodipiini on tehokas kaikenasteisen hypertension hoidossa. Sitä voidaan käyttää yksin tai yhdessä muiden verensäätelälääkkeiden kanssa, esim. β -adrenergisen reseptorin salpaajien, ACE:n estäjien tai diureettien kanssa, verensäätelälaskevan tehon lisäämiseksi. Felodipiini alentaa sekä systolista että diastolista verensääteläpäättää ja sitä voidaan käyttää isoloidussa systolisessa hypertensiossa.

Felodipiini kohentaa sydänlihaksen hapensaannin ja hapentarpeen välistä tasapainoa, minkä ansiosta sillä on räsitusrintakipua lievittäviä ja anti-iskeemisiä vaikutuksia. Felodipiini pienentää sepelvaltimoiden vastusta ja lisää sepelvaltimovirtausta ja sydänlihaksen hapensaantia laajentamalla sekä epikardiaalisia valtimoita että pikkuvaltimoita. Felodipiinin aikaansaama systeemisen verensääteläpäättää lasku vähentää vasemman kammion jälkikuormitusta ja sydänlihaksen hapentarvetta.

Felodipiini parantaa räsitusensietokykyä ja vähentää *angina pectoris* -kohtauksia potilailla, joilla on räsituksen aiheuttama stabiili *angina pectoris*. Felodipiinia voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä β -adrenergisen reseptorin salpaajien kanssa potilaille, joilla on stabiili *angina pectoris*.

Hemodynaamiset vaikutukset

Felodipiinin ensisijainen hemodynaaminen vaikutus perustuu kokonaisääreisvastuksen vähenemiseen, mistä seuraa verensääteläpäättää lasku. Nämä vaikutukset ovat annoksesta riippuvia. Yleensä verensääteläpäättää lasku voidaan havaita 2 tuntia ensimmäisen oraalisen annoksen ottamisesta, vaikutus kestää vähintään 24 tuntia ja pienimmän/maksimaalisen verensääteläpäättää laskun (trough/peak) suhde on tavallisesti reilusti yli 50 %.

Ääreisvastuksen väheneminen ja verensääteläpäättää lasku korreloivat positiivisesti plasman felodipiinipitoisuuteen.

Sydänvaikutukset

Terapeuttisia annoksia käytettäessä felodipiini ei vaikuta sydämen supistumiskykyyn, eteis- kammiojohtumiseen eikä refraktaariaikaan.

Antihypertensiiviseen hoitoon felodipiinillä liittyy huomattava vasemman kammion olemassa olevan hypertrofian väheneminen.

Munuaisvaikutukset

Felodipiinilla on natriureettinen ja diureettinen vaikutus johtuen vähentyneestä suodattuneen natriumin takaisinimeytymisestä tubuluksissa. Felodipiini ei vaikuta päivittäiseen kaliumin erittymiseen.

Felodipiini vähentää munuaisverisuonten virtausvastusta. Felodipiini ei vaikuta albumiinin erittymiseen virtsaan.

Siklosporiinia saavilla munuaisensiirtopotilailla felodipiini alentaa verensääteläpäättää ja parantaa sekä glomerulaarista suodatusnopeutta että munuaisten verenkiertoa. Felodipiini saattaa parantaa munuaissiirännäisen toimintaa alkuvaiheessa.

Kliininen teho

HOT-tutkimuksessa (Hypertension Optimal Treatment) selvitettiin diastolisen verensääteläpäättää tavoitearvojen (≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg ja ≤ 80 mmHg) ja saavutetun verensääteläpäättää vaikutuksia merkittäviin kardiovaskulaaritapahtumiin (eli akuuttiin sydäninfarktiin, aivohalvaukseen ja kardiovaskulaarikuolemaan), kun peruslääkkeenä oli felodipiini.

Yhteensä 18 790 iältään 50 - 80-vuotiasta verensääteläpäättää potilasta (diastolinen paine 100-115 mmHg) seurattiin keskimäärin 3,8 vuoden ajan (vaihteluväli: 3,3 - 4,9). Felodipiinia käytettiin joko yksinään tai yhdessä beeta-salpaajan ja/tai ACE:n estäjän ja/tai diureetin kanssa. Tutkimuksessa osoitettiin hyödyt systolisen paineen alentamisesta aina 139:ään mmHg ja diastolisen vastaavasti aina 83:een mmHg saakka.

STOP-2-tutkimus (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study), johon osallistui 6 614 iältään 70 - 84-vuotiasta potilasta, osoitti, että dihydropyridiiniiniryhmään kuuluvat kalsiumin estäjät felodipiini ja isradipiini ehkäisevät kardiovaskulaarikuolleisuutta ja -sairastuvuutta yhtä tehokkaasti kuin muut tavanomaiset verenpainelääkkeet, eli ACE:n estäjät, beetasalpaajat ja diureetit.

Pediatriset potilaat

Felodipiinin käytöstä kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla, joilla on korkea verenpaine, on vain vähän kokemusta. Kerran päivässä annettua 2,5 mg (n = 33), 5 mg (n = 33) ja 10 mg (n = 31) felodipiinia verrattiin lumelääkkeeseen (n = 35) satunnaistetussa, 3 viikkoa kestäneessä rinnakkaisryhmillä tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 6-16-vuotiaita primaarista hypertensiota sairastavia lapsia. Tutkimuksessa ei onnistuttu osoittamaan felodipiinin tehoa verenpaineen alentamisessa 6-16-vuotiailla lapsilla (ks. kohta 4.2).

Felodipiinin pitkäaikaisvaikutuksia kasvuun, puberteettiin ja yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu. Lisäksi lapsuudenikäisen verenpainetta alentavan hoidon pitkäaikaisvaikutusta aikuisiän sydän- ja verisuoniperäisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähenemiseen ei ole osoitettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Felodipiini imeytyy täydellisesti ruoansulatuskanavasta depottablettien annon jälkeen. Felodipiinin systeeminen hyötösuosuus on ihmisellä noin 15 % ja se on annoksesta riippumaton terapeuttisia annoksia käytettäessä. Depotmuodon ansiosta imeytymisvaihe pitkittyy, mistä seuraa tasainen terapeuttinen felodipiinipitoisuus plasmassa 24 tunnin ajan. Huippupitoisuus plasmassa (t_{max}) saavutetaan depottableteilla 3 - 5 tunnin kuluttua. Felodipiinin imeytymisnopeus **suurenee**, mutta imeytyneen lääkeaineen määrä ei lisäännä, kun felodipiini otetaan rasvaisen ruuan kanssa.

Jakautuminen

Felodipiini sitoutuu noin 99 %:sti plasman proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 10 l/kg.

Biotransformaatio

Felodipiini metaboloituu laajasti maksassa sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta ja kaikki tunnistetut metaboliitit ovat inaktiivisia. Felodipiinin munuaispuhdistuma on suuri keskimääräisen veripuhdistuman ollessa 1 200 ml/min. Merkittävää kumuloitumista pitkäaikaishoidossa ei tapahdu.

Iäkkäillä potilailla ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla felodipiinipitoisuudet plasmassa ovat keskimäärin korkeammat kuin nuoremmilla potilailla. Felodipiinin farmakokinetiikka ei muutu munuaisten vajaatoimintapotilailla, mukaan lukien hemodialyysipotilaat.

Eliminaatio

Felodipiinin eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on noin 25 tuntia ja vakaa tila saavutetaan 5 päivän kuluttua. Pitkäaikaishoitoon ei liity kumuloitumisriskiä. Noin 70 % annetusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan, loppu erittyy ulosteeseen. Alle 0,5 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Pitoisuudet plasmassa ovat suoraan verrannolliset annokseen 2,5 - 10 mg:n terapeuttisella annosvälillä.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisessä kerta-annostutkimuksessa (felodipiini 5 mg:n depotvalmiste), johon osallistui rajallinen määrä 6 - 16-vuotiaita lapsia (n = 12) ei havaittu ilmeistä yhteyttä iän ja felodipiinin AUC:n, C_{max} :n tai puoliintumisaajan välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuus

Hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymiskykyä koskevassa felodipiinitutkimuksessa rotilla todettiin synnytyksen pitkittymistä, mikä johti vaikeisiin synnytyksiin ja sen yhteydessä lisääntyneisiin sikiökuolemiin sekä varhaisiin postnataaliin kuolemiin ryhmissä, jotka saivat keskisuuria ja suuria felodipiiniannoksia. Näiden vaikutusten katsottiin johtuvan suurten felodipiiniannosten kohdun supistuvuutta ehkäisevästä vaikutuksesta rotilla. Terapeuttisina annoksina felodipiinilla ei todettu olevan haitallisia vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen.

Kaneilla suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa todettiin annoksesta riippuvaa, palautuvaa nisien suurentumista emoilla ja annoksesta riippuvaa varpaiden epämuodostumista sikiöillä. Epämuodostumat sikiöillä syntyivät, kun felodipiinia annettiin raskauden alkuvaiheessa (ennen raskauden 15. päivää). Apinoilla tehdyssä lisääntymistutkimuksessa havaittiin varpaiden kärkiluiden virheasentoja.

Muita huolestuttavina pidettyjä prekliinisiä löydöksiä ei ollut ja lisääntymiseen liittyvien löydösten katsotaan liittyvän felodipiinin farmakologiseen vaikutukseen, kun sitä annetaan verenpaineeltaan normaaleille eläimille. Näiden havaintojen merkitystä felodipiinia käyttäville potilaille ei tiedetä. Varvasluumuutosten kliinisiä tapauksia ei kuitenkaan sisäisissä potilasturvallisuuteen liittyvissä tietokannoissa säilytetyn tiedon perusteella ole raportoitu felodipiinille kohdussa altistuneilla sikiöillä tai vastasyntyneillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

2,5 mg tabl:

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Povidoni K25

Propyyiligallaatti

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Talkki

Hypromelloosi

Propyleeniglykoli

Keltainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

5 mg ja 10 mg tabl:

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Povidoni K25

Propyyiligallaatti

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Talkki

Propyleeniglykoli

Hypromelloosi

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/PVDC-alumiini-läpipainopakkaukset

4 vuotta

HDPE-purkki

2,5 mg: 3 vuotta

5 ja 10 mg: 2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25⁰C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC-alumiini-läpipainopakkaukset

2,5 mg tabl:

Pakkauskoot: 10, 20, 28, 30, 50, 100 ja 100 x 1 depottablettia

5 mg ja 10 mg tabl:

Pakkauskoot: 20, 28, 30, 30 x 1, 50, 50 x 1, 98, 100, 100 x 1 ja 250 depottablettia

HDPE-purkki

Pakkauskoot: 100 ja 250 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89070 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

21442 (2,5 mg), 17101 (5 mg), 17102 (10 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.4.2006 (2,5 mg), 26.8.2003 (5 mg ja 10 mg)
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.10.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.2.2015