

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Felodipin Mylan 10 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 10 mg felodipiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Punertavan ruskea, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen depottabletti, jossa on kaiverrus '10'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio.

4.2 Annostus ja antotapa

Annos tulee sovittaa kunkin potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Felodipiini annostellaan tavallisesti seuraavasti:

Suosittelun aloitusannos on 5 mg felodipiinia kerran vuorokaudessa.

Annosta voidaan tarvittaessa lisätä 10 mg:aan felodipiinia kerran vuorokaudessa tai lisätä hoitoon toinen verenpainelääke. Annoksen suurentaminen voi tapahtua aikaisintaan 2 viikon kuluttua.

Tavallinen ylläpitoannos on 5-10 mg kerran vuorokaudessa. Felodipiinin suurin mahdollinen vuorokausiannos on 10 mg.

Ikääntyneet

Ikääntyneille suositellaan käytettäväksi 2,5 mg:n aloitusannosta. Jos annosta nostetaan, on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ks. kohdat 4.4 ja 5.2.

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla felodipiinin suositeltu aloitusannos on laskettava pienimpään mahdolliseen terapeuttisesti vaikuttavaan annokseen. Annosta lisättäessä on tarkoin harkittava siitä mahdollisesti koituvat hyödyt ja haitat (ks. kohta 5.2). Felodipin Mylan - depottabletteja ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Lapset

Felodipiinia ei saa käyttää lapsille, sillä sen käytön turvallisuutta ja tehoa tässä väestöryhmässä ei ole varmistettu.

Annostelu

Depottabletit tulee ottaa aamulla riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä, mutta tablettia ei saa ottaa greippimehun kanssa!) (ks. kohta 4.5). Depottabletit tulee niellä kokonaisina, eikä niitä saa pureskella tai rikkoa.

Tabletin voi ottaa tyhjiin mahaan tai kevyen aterian kanssa. Hyvin rasvapitoisten ruokien samanaikaista nauttimista täytyy kuitenkin välttää (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Felodipiinia ei saa käyttää potilaalle:

- joka on yliherkkä felodipiinille (tai muille dihydropyridiineille) tai jollekin lääkkeen sisältämälle apuaineelle
- jolla on sydänperäinen sokki- jolla on vaikea-asteinen aortta- tai mitraalistennoosi
- jolla on obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia
- jolla on epävakaa angina pectoris
- jolla on akuutti sydäninfarkti (4-8 viikon ajan sydäninfarktin jälkeen)
- jolla on dekompensoitu sydämen vajaatoiminta
- jolla on vaikea maksan vajaatoiminta
- joka on raskaana (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Felodipiiniä tulee käyttää varoen potilaalle, jolla on:

- johtumishäiriöitä, sydämen kompensoitu vajaatoiminta, takykardia ja aortta- tai mitraaliläppästennoosi.
- lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, sillä verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua. Annostuksen sovittamista on harkittava.
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min)
- II tai III asteen AV-katkos.

Jos felodipiinihoito lopetetaan äkillisesti, voi joissakin yksittäisissä tapauksissa ilmaantua äkillinen hypertensiivinen kriisi.

Felodipiini saattaa aiheuttaa merkittävää hypotensiota (vasodilatoiva vaikutus) ja sitä seuraavan takykardian, mikä voi johtaa herkillä yksilöillä sydänlihaskemian ja siihen taipuvaiset yksilöt voivat saada sydäninfarktin (ks. kohta 5.1).

Dihydropyridiinit saattavat aiheuttaa akuuttia hypotensiota. Joissain tapauksissa on hypoperfuusion riski, johon liittyy reflektorinen takykardia (paradoksaalinen ahdistus) (ks. kohta 5.1).

Felodipiini metaboloituu CYP3A4-entsyymien kautta. Siksi yhdistelmähoitoa CYP3A4-entsyymiä voimakkaasti estävien tai indusoivien lääkevalmisteiden kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5). Saman syyn vuoksi myös samanaikaista greippimehun nauttimista on vältettävä (ks. kohta 4.5).

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-substraatti. CYP3A4-entsyymiä indusoivilla tai estävillä lääkeaineilla on suuri vaikutus felodipiinipitoisuuksiin.

Muut verenpainelääkkeet ja trisykliset masennuslääkkeet voivat lisätä felodipiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Felodipiinin ja maksan sytokromin P450 isoentsyymiä 3A4 estävien lääkkeiden (kuten simetidiini, atsoli-sienilääkkeet (itrakonatsoli, ketokonatsoli), makrolidi-antibiootit (erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini) tai HIV proteaasineestäjät) samanaikainen käyttö aiheuttaa felodipiinipitoisuuksien

nousua plasmassa (ks. kohta 4.4). Greippimehu aiheuttaa huippupitoisuuksien ja biologisen hyötyosuuden kasvua, jotka johtuvat mahdollisesti interaktiosta hedelmämehun flavonoidien kanssa. Siksi greippimehua ei saa ottaa yhdessä felodipiinin kanssa.

Karbamatsepiini, fenytoiini, barbituraatit (esim. fenobarbitaali) ja rifampisiini laskevat felodipiinin plasmapitoisuuksia maksassa tapahtuvan entsyymi-induktion (sytokromi P450) kautta. Samanlainen vaikutus on odotettavissa käytettäessä mäkikuismaa. Siksi felodipiinin annoksen lisäys voi olla tarpeen käytettäessä näitä lääkkeitä.

Hydroklooritiatsidi voi lisätä felodipiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Felodipiini voi aiheuttaa siklosporiinin huippupitoisuuksien nousua. Lisäksi siklosporiini voi estää felodipiinin metaboliaa, mikä voi aiheuttaa felodipiinimyrkytyksen riskin.

Samanaikainen anto felodipiinin kanssa voi aiheuttaa digoksiinipitoisuuksien nousua plasmassa. Siksi digoksiiniannostuksen pienentämistä on harkittava, kun näitä lääkeaineita annostellaan samanaikaisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Felodipiinia ei saa käyttää koko raskauden aikana, sillä eläinkokeissa on todistettu sikiövaurioita (ks. kohta 5.3). Raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen felodipiinihoidon aloittamista.

Felodipiini kulkeutuu äidinmaitoon. Jos imettävä äiti saa felodipiinin normaaleja hoitoannoksia, täysin rintaruokinnassa olevaan lapseen imeytyy vain hyvin pieni annos vaikuttavaa ainetta äidinmaidon mukana. Vastasyntyneelle koituvista riskeistä ei ole mitään kokemusta ja siksi rintaruokinta on varmuuden vuoksi keskeytettävä hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Felodipiini voi aiheuttaa huimausta tai väsymystä. Nämä haitat ilmenevät yleensä hoidon alussa, tai kun annosta lisätään tai alkoholin samanaikaisen nauttimisen jälkeen. Jos näitä haittoja ilmenee, käyttäjän tulisi pidättäytyä autolla ajamisesta ja muista tarkkuutta vaativista toiminnoista.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on listattu alla jaettuna elinryhmiin ja yleisyysluokituksiin. Yleisyysluokitukset ovat: 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 ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinryhmä	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$),
Hermosto	Päänsärky (erityisesti hoidon alussa, kun annosta on lisätty tai kun annostellaan suuria annoksia). Yleensä nämä oireet häviävät hoitoa jatkettaessa.		Huimaus, parestesia, pyörtyminen, uupumus, levottomuus		
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus (erityisesti				

	hoidon alussa, kun annosta on lisätty tai kun annostellaan suuria annoksia). Yleensä nämä oireet häviävät hoitoa jatkettaessa.				
Sydän		Angina pectoris (voi esiintyä erityisesti hoidon alussa, tai kohtausten tiheys, kesto ja voimakkuus voivat lisääntyä jo entuudestaan angina pectorista sairastavilla potilailla).	Takykardia, sydämen tykytys, hypertensio		Sydäninfarkti
Verisuonisto				Leukosytoklastinen verisuonitulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus		
Ruuansulatuselimistö			pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus		
Maksa ja sappi					Maksan toimintahäiriö (kohonneet transaminaasin arvot)
Iho ja ihonalainen kudος	Punastuminen (erityisesti hoidon alussa, kun annosta on lisätty tai kun annostellaan suuria annoksia). Yleensä nämä oireet häviävät hoitoa jatkettaessa.		Iho- ja yliherkkyysreaktiot kuten pruritus, urtikaria, eksanteema ja valoherkkyys. Ikenien liikakasvu ja ientulehdus.		Eksfoliatiivinen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelkipu, lihaskipu, vapina		
Munuaiset ja virtsatiet			Tiheävirtsaus		
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalika-					Erektiohäiriö, gynekomastia, menorragia

teen liittyvät haitat. Sukupuolielimet ja rinnat					
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Perifeerinen ödeema (nilkan turvotusaste on annoksesta riippuvainen)	Painon nousu, hikoilu		Angioödeema, kuume

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet

Yliannostus voi johtaa ääreisverenkierron liialliseen laajenemiseen, johon liittyy hypotoniaa ja harvoissa tapauksissa bradykardiaa.

Myrkytystapauksen hoito

Hoitotoimenpiteisiin kuuluu vaikuttavan aineen poistaminen (esim. lääkehiilen anto, suolen huuhtelu) ja vitaalitoimintojen tarkkailu.

Jos hypotoniaa esiintyy, potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa ja potilas on asetettava selinmakuulle jalat kohotettuina.

Jos oireisiin liittyy bradykardiaa, on annettava atropiinia (0,5 - 1,0 mg) laskimonsisäisesti. Lisäksi on annosteltava laskimonsisäisiä nesteitä hemodynaamisen valvonnan alaisena sydämen ylikuormituksen välttämiseksi.

Sympatomimeettisiä lääkkeitä (kuten dobutamiini, dopamiini, noradrenaliini tai adrenaliini), joilla on ensisijainen vaikutus α_1 -adrenoreseptoreihin, voidaan myös antaa. Annostus riippuu saavutettavasta tehosta.

Felodipiini on vain vähäisesti dialysoitavissa (noin 9 %).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:
dihydropyridiinin johdannainen

ATC-koodi:
C08C A02

Felodipiini on kalsiuminestäjä, joka kuuluu kalsiumkanavanestäjien dihydropyridiiniiniluokkaan. Kalsiuminestäjät vaikuttavat jännitteestä riippuviin L-tyyppisiin (hitaisiin) kalsiumkanaviin sileiden lihassolujen plasmamembraaneissa ja vähentävät kalsiumionien sisäänvirtausta, mikä johtaa verisuonten laajentumiseen.

Felodipiinin selektiivisyys verisuonten sileisiin lihaksiin on suurempi kuin sydänlihakseen. Felodipiinin selektiivisyys laajentaa pikkuvaltimoita vaikuttamatta lainkaan laskimosuoniin.

Felodipiini laskee verenpainetta annosriippuvaisesti verisuonten laajentumisen kautta ja sen takia myös ääreisverenkierron vastusta. Se laskee sekä systolista että diastolista verenpainetta. Felodipiinin hemodynaamiseen vaikutukseen liittyy reflektorinen takykardia (baroreseptorivälitteinen takykardia).

Terapeuttisilla annoksilla felodipiinillä ei ole suoraa vaikutusta sydänlihaksen supistuvuuteen tai johtumiseen sydämessä. Felodipiini vähentää munuaisverenkierron vastusta. Glomerulaarisuodatuksen nopeus pysyy muuttumattomana.

Felodipiinilla on heikko natriureettinen/diureettinen vaikutus eikä se aiheuta nesteretenttiota.

Felodipiinia voidaan käyttää yksin tai yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa, esim. beetasalpaajien, diureettien tai ACE:n estäjien kanssa.

Felodipiinin käytöstä hypertensiivisille pediatriisille potilaille on vain vähän kliinistä tutkimustietoa. Satunnaistetussa 3 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa, jossa oli rinnakkaisissa vertailuryhmissä 6–16 -vuotiaita lapsia, jotka sairastavat primaaria hypertensiota, verrattiin kerran päivässä annettua felodipiiniä 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33) ja 10 mg (n=31) lumelääkkeeseen (n=35). Tutkimus ei osoittanut felodipiinin tehoa alentaa 6–16 -vuotiaiden lasten verenpainetta. Felodipiinin pitkäaikaisvaikutuksia kasvuun, puberteettiin tai yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu. Lapsuuden aikaisen antihypertensiivisen terapian pitkäaikaista tehoa alentaa aikuisena sairastavuutta ja kuolleisuutta ei ole osoitettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Felodipiini imeytyy täydellisesti oraalisen annostelun jälkeen. Depottableteilla imeytymisvaihe on pidentynyt. Täten saavutetaan tasainen 24 tuntia kestävä terapeuttinen felodipiinin pitoisuus plasmassa. Felodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3-5 tunnin kuluttua. Plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan noin 3 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Johtuen runsaasta ensikierron metaboliasta, vain noin 15 % annostellusta annoksesta on systeemisesti käytettävissä.

Jakautuminen

Felodipiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on > 99 %. Jakautumistilavuus on vakaassa tilassa noin 10 l/kg, mikä viittaa laajaan kudoksiin jakautumiseen. Felodipiini ei akkumuloidu merkitsevästi pitkäaikaisessa hoidossa.

Metabolia

Felodipiini metaboloituu laajasti maksassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Kaikki tunnistettavissa olevat metaboliitit ovat inaktiivisia.

Eliminaatio

Virtsasta ei löydy muuttumatonta lähtöainetta. Felodipiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 25 tuntia.

Maksan biotransformaation aiheuttamat inaktiiviset hydrofiiliset metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta (noin 70-prosenttisesti), ja jäännös erittyy ulosteeseen.

Keskimääräinen plasmapuhdistuma on 1100 ml/l ja se on maksaverenkierrosta riippuvainen.

Ikääntyneet

Iäkkäillä potilailla on mitattu kohonneita pitoisuuksia plasmassa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on mitattu jopa 100 %:sesti kohonneita pitoisuuksia plasmassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta felodipiinin farmakokinetiikkaan, vaikka inaktiivisten metaboliittien akkumuloidumista tapahtuu maksan vajaatoiminnassa.

Ruoan vaikutus

Rasvapitoisen ruoan samanaikainen nauttiminen vaikuttaa imeytymisen nopeuteen mutta ei määrään. C_{\max} oli 2 - 2,5 kertaa suurempi hyvin rasvaisen ruoan nauttimisen jälkeen verrattuna paastotilaan.

Lapset

Kerta-annoksen (felodipiini 5 mg depottabletti) farmakokineettinen tutkimus **pienellä määrällä** 6–16 -vuotiaita lapsia ($n=12$) ei osoittanut havaittavaa riippuvuutta iän ja AUC-arvon, C_{\max} -arvon tai felodipiinin puoliintumisajan välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Reproduktiotoksisuutta tutkivissa eläinkokeissa havaittiin haittavaikutuksia. Vaikutukset rotilla (raskauden pitkittyminen ja vaikea synnytys) ja kaneilla (sormi- ja varvasluiden epänormaali kehittyminen johtuen oletettavasti heikentyneestä uteroplasmantaalisesta perfuusiosta) eivät osoittaneet suoraa teratogeenista vaikutusta, mutta osoittivat farmakodynaamisen vaikutuksen aiheuttamia sekundaarisia seurauksia. Apinoilla havaittiin sormien ja varpaiden epänormaalia sijoittumista. Näiden havaintojen merkitystä ihmiselle ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin

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

Tabletin päällyste

Hypromelloosi, punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), talkki, propyleeniglykoli.

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/PVCD alumiininen läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 depottablettia.

Kaikki pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17236

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.9.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.3.2011