

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Felodipin ratiopharm 2,5 mg depottabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 2,5 mg felodipiiniä.

Apuaineet, ks. 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen depottabletti, jossa merkintä ”2,5”.

### 4. KIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Annos on säädettävä potilaan hoitovasteen mukaan.*

*Felodipin ratiopharm annostellaan tavallisesti seuraavasti:*

Suosittelava alkuannos on 5 mg felodipiiniä kerran vuorokaudessa.

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 vuorokaudessa.

Suurin vuorokausiannos on 10 mg felodipiiniä.

*Iäkkäät potilaat*

Suosittelava alkuannos on 2,5 mg felodipiiniä kerran vuorokaudessa. Annoksen suurentamisten yhteydessä on noudatettava erityistä varovaisuutta.

*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. 4.4 ja 5.2).

*Heikentynyt maksan toiminta*

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

Annosta voidaan suurentaa vain, kun lääkkeen etuja on tarkkaan vertailtu sen aiheuttamiin riskeihin. (ks. 5.2 ).

Lääke on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta

### *Lapset*

Felodipiiniä ei saa antaa lapsille, koska sen turvallisuutta ja tehokkuutta lapsille ei ole määritetty.

### *Lääkkeen ottaminen*

Depottabletit otetaan aamuisin riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä, EI greippimehua). (ks. 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. 5.2).

## **4.3 vasta-aiheet**

Felodipiini on vasta-aiheista potilaille:

- jotka ovat yliherkkiä felodipiinille (tai muille dihydropyridiineille) tai valmisteen apuaineelle.
- joilla on sydänperäinen sokki
- joilla on vaikea-asteinen aortan tai hiippaläpän ahtauma
- joilla on hypertrofinen ahtauttava kardiomyopatia
- joilla on epävakaata angina pectoris
- joilla on tai on ollut akuutti sydäninfarkti (4-8 viikon kuluessa sydäninfarktista)
- joilla on dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta
- joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta
- jotka ovat raskaana.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Felodipiiniä on käytettävä varoen potilailla:

- joilla on johtumishäiriöitä sydämessä, kompensoitu 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 vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (GFR <30 ml/min, kreatiniini >1,8 mg/dl).
- joilla on II tai III asteen AV-katkos.

Jos felodipiinihoito lopetetaan äkillisesti, voi yksittäistapauksina esiintyä hypertensiivisiä kriisejä.

Felodipiini voi aiheuttaa huomattavaa verenpaineen laskua (vasodilaatiovaikutus) ja siihen liittyvää takykardiaa, mikä voi johtaa sydänlihaksen iskemiaan tai sydäninfarktiin, jos potilailla on näille herkistävää perussairaus (ks. 5.1).

Dihydropyridiinit voivat aiheuttaa äkillistä verenpaineen laskua. Joissakin tapauksissa on riskinä hypoperfuusio, johon liittyy refleksitakykardiaa (ja paradoksaalista angina pectorista) (ks. 5.1).

Felodipiini metaboloituu CYP3A4-entsyymien vaikutuksesta eikä sitä ole siksi syytä käyttää yhdessä lääkkeiden kanssa, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä tai indusioijia (ks. 4.5). Samasta syystä on vältettävä greippimehun juomista felodipiinihoidon aikana (ks. 4.5).

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos 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 sytokromi P450 3A4-isoentsyymiä estävien lääkkeiden (esim. simetidiinin, atsoli-sienilääkkeiden [itrakonatsolin tai ketokonatsolin], makrolidiantibioottien [erytromysiini] tai HIV-proteasiin estäjien) samanaikainen käyttö aiheuttaa plasman felodipiinipitoisuuden kohoamista (ks. 4.4 ).

Greippimehu suurentaa huippupitoisuutta plasmassa ja biologista hyötyosuutta luultavasti mehun sisältämien flavonoidien vaikutuksesta. Greippimehua ei pidä siksi käyttää felodipiinihoidon aikana.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkkeitä kuten karbamatsepiinia, fenytoiinia, barbituraatteja (esim. fenobarbitaalia) tai rifampisiiniä, voi felodipiinipitoisuus plasmassa laskea maksan entsyymi-induktion (sytokromiP450 -järjestelmän) vuoksi. Tämän vuoksi voi olla tarpeen suurentaa felodipiinin annosta.

Hydroklooritiatsidi voi voimistaa felodipiinin verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Felodipiini voi suurentaa siklosporiinin huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ). Lisäksi siklosporiini voi estää felodipiinin metaboliaa, mikä voi altistaa potilaan felodipiinin toksisille vaikutuksille.

Digoksiinin pitoisuus plasmassa suurenee potilailla, jotka saavat samanaikaisesti felodipiiniä. Siksi on otettava huomioon digoksiiniannoksen pienentämisen tarve, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

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

Felodipiini erittyy äidinmaitoon. Jos imettävä äiti käyttää terapeuttisia felodipiiniannoksia, täysin rintaruokittu lapsi saa äidinmaidon mukana vain hyvin pienen annoksen vaikuttavaa ainetta. Ei tiedetä, minkälaisen riskin tämä voi aiheuttaa vastasyntyneelle. Siksi on varmuuden vuoksi syytä keskeyttää imetys felodipiinihoidon ajaksi.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilasta on seurattava säännöllisesti felodipiinihoidon aikana. Felodipiini voi vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn niin paljon, että hänen ajokykynsä tai koneiden käyttökykynsä (tai työskentely ilman sopivia suojalaitteita) voi olla heikentynyt. Tämä koskee ensisijaisesti hoidon aloittamista, annoksen suurentamista tai lääkkeen vaihtamista sekä alkoholin samanaikaista käyttöä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on listattu seuraavassa elinryhmittäin ja esiintymistiheyden mukaan lueteltuina. Esiintymistiheyksien määritelmät: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ) mukaan lukien yksittäiset raportit

##### *Hermosto*

Hyvin yleiset: Päänsärky (etenkin hoidon alussa, annosta nostettaessa tai käytettäessä korkeita annoksia). Yleensä oireet helpottavat hoidon jatkuessa.

Melko harvinaiset: Tuntoharhat, huimaus, väsymys, pyörtäminen, levottomuus.

##### *Kuulo ja tasapainoelin*

Hyvin yleiset: Tinnitus (etenkin hoidon alussa, annosta nostettaessa tai käytettäessä korkeita annoksia).  
Yleensä oireet helpottavat hoidon jatkuessa.

#### *Sydän*

Yleiset: Etenkin hoidon alussa rintakipukohtauksia (*angina pectoris*) voi esiintyä ja potilailla, joilla on ennestään sepelvaltimotauti, rintakipukohtauksia voi tulla useammin ja ne voivat olla pitkäkestoisempia ja vaikea-asteisempia.

Melko harvinaiset: Palpitaatio, takykardia, hypotensio.

Hyvin harvinaiset: Sydäninfarkti.

#### *Verisuonisto*

Harvinaiset: Allerginen vaskuliitti.

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Melko harvinaiset: Hengenahdistus.

#### *Ruoansulatuskanava*

Melko harvinaiset: Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus.

#### *Maksa ja sappi*

Hyvin harvinaiset: Maksan toiminnan häiriöt (transaminaasipitoisuuksien suureneminen).

#### *Iho ja ihonalainen kudος*

Hyvin yleiset: Ohimenevä kasvojen ja kaulan punastuminen (etenkin hoidon alussa, annosta nostettaessa tai käytettäessä korkeita annoksia). Yleensä oireet helpottavat hoidon jatkuessa.

Melko harvinaiset: Iho- ja yliherkkyyssreaktiot kuten kutina, urtikaria, eksanteema, valoyliherkkyys. Ienhyperplasia ja ientulehdus.

Hyvin harvinaiset: Eksfoliatiivinen dermatiitti.

#### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

Melko harvinaiset: Lihaskipu, nivelkipu, vapina.

#### *Munuaiset ja virtsatie*

Melko harvinaiset: Tihentynyt virtsaamistarve.

#### *Sukupuolitaudit ja rinnat*

Hyvin harvinaiset: Erektiohäiriöt, gynekomastia, menorragia

#### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Yleiset: Perifeerinen turvotus (nilkkojen turpoamisen aste on annoksesta riippuvaista).

Melko harvinaiset: Painonnousu, hikoilu.

Hyvin harvinaiset: Angioedeema, kuume.

## 4.9 Yliannostus

### *Intoksikaation merkit*

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

### *Intoksikaation hoito*

Yliannostuksen hoidossa on keskityttävä vaikuttavan aineen poistamiseen elimistöstä ja tärkeiden elintoimintojen seuraamiseen. Verenpaineen laskiessa paljon annetaan oireidenmukaista hoitoa ja potilas on selällään jalat kohotettuina. Jos yliannostukseen liittyy bradykardiaa, annetaan i.v.-atropiiniä (0,5 - 1,0 mg). Potilasta lisänesteytetään laskimonsisäisesti ja seurataan hemodynaamiikkaa sydämen ylikuormituksen välttämiseksi. Voidaan myös antaa sympatomimeettejä (esim. dobutamiinia, dopamiinia, noradrenaliinia tai adrenaliinia), jotka vaikuttavat lähinnä alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoreihin. Annostus riippuu hoitovasteesta.

Felodipiini on vain minimaalisesti (noin 9 %) dialysoitavissa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 *Farmakodynamiikka*

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

1,4 dihydropyridiinijohdannaiset/ Kalsiuminestäjät

ATC-koodi

C08CA02

Felodipiini on dihydropyridiineihin kuuluva kalsiumkanavan salpaaja.

Kalsiumkanavan salpaajat salpaavat sähköisestä jännitteestä riippuvia L-tyypin (hitaita) sileiden lihaksien solujen plasmakalvojen kalsiumkanavia ja vähentävät kalsiumionien pääsyä soluihin. Tämä aiheuttaa vasodilataatiota.

Felodipiini vaikuttaa paljon voimakkaammin verisuonien sileihin lihaksiin kuin sydänlihakseen. Felodipiini laajentaa selektiivisesti arterioleja, eikä se vaikuta laskimoihin. Felodipiini alentaa annoksesta riippuen verenpainetta vasodilataation ja tähän liittyvän 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 munuaisverisuonten virtausvastusta. Glomerulaarinen suodatusnopeus ei muutu.

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

Felodipiiniä voidaan käyttää yksinään tai yhdessä beetasalpaajien, diureettien ja ACE:n estäjien kanssa.

### 5.2 *Farmakokinetiikka*

#### *Imeytyminen*

Suun kautta otettu felodipiini imeytyy täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saadaan depottableteista 3-5 tunnissa ja vakaa terapeuttinen pitoisuus plasmassa säilyy 24 tunnin ajan. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan noin 3 päivän kuluttua hoidon alkamisesta. Koska lääkkeellä on suuri ensikierron metabolia, biologinen hyötyosuus on vain noin 15 %.

#### *Jakautuminen*

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

### *Metabolia*

Felodipiini metaboloituu maksassa CYP3A4:n katalysoimana. Kaikki tunnetut metaboliitit ovat inaktiivisia.

### *Eliminaatio*

Muuttumatonta kanta-ainetta ei voida todeta virtsassa. Felodipiinin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 25 tuntia. Inaktiiviset hydrofiiliset metaboliitit, jotka muodostuvat maksassa, erittyvät pääasiassa (noin 70 %) munuaisten kautta ja loput ulosteissa.

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

### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä potilailla on mitattu suurentuneita pitoisuuksia plasmassa.

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

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

### *Heikentynyt maksan toiminta*

Potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, on todettu lääkkeen pitoisuuden suurentuneen plasmassa jopa 100 %.

### *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, joissa on selvitetty lääkkeen turvallisuutta, pitkäaikaishoidon toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisyyttä, ei ole todettu lääkkeen aiheuttavan erityistä riskiä ihmiselle. Eläinkokeissa ei ole todettu suvunjakamiseen kohdistuvia haittavaikutuksia. Vaikutukset, jotka todettiin rotilla (raskauden keston piteneminen ja vaikeutuneet synnytykset) ja kaneilla (distaalisten sormi- ja varvasluiden kehityshäiriöt, oletettavasti uteroplasantaalisen perfuusion heikentymisestä johtuen) eivät viitanneet suoranaiseen teratogeeniseen vaikutukseen vaan farmakodynaamisen vaikutuksen sekundaarisiiin 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, propyyiligallaatti, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti.

#### Kalvopäällyste :

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

PVC/PVDC-alumiini-läpipainopakkauksessa:

4 vuotta

HDPE-purkissa: 3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25<sup>0</sup>C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/PVDC-alumiini-läpipainopakkaukset

Pakkauskoot: 10, 20, 28, 30, 50, 100 ja 100x1 depottablettia

HDPE-purkki

Pakkauskoot: 100 ja 250 depottablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

21442

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.4.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.9.2010