

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Felodipin Hexal 5 mg depottabletit  
Felodipin Hexal 10 mg depottabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Felodipin Hexal 5 mg depottabletit  
Yksi depottabletti sisältää 5 mg felodipiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi depottabletti sisältää 43,94 mg laktoosia (monohydraattina).

Felodipin Hexal 10 mg depottabletit  
Yksi depottabletti sisältää 10 mg felodipiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan  
Yksi depottabletti sisältää 87,88 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Felodipin Hexal 5 mg depottabletit  
Vaalean- tai harmaanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera depottabletti, jonka halkaisija on noin 7 mm ja jonka toisella puolella on merkintä F5.

Felodipin Hexal 10 mg depottabletit  
Vaalean- tai harmaanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera depottabletti, jonka halkaisija on noin 9 mm ja jonka toisella puolella on merkintä F10.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio.

Stabiili angina pectoris.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

### *Hypertensio*

Annos on sovitettava yksilöllisesti. Tavallisesti hoito aloitetaan annoksella 5 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan tarvittaessa pienentää 2,5 mg:aan kerran vuorokaudessa tai suurentaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa potilaan vasteesta riippuen. Tarvittaessa hoitoon voidaan lisätä toinen verenpainelääke. Tavallinen ylläpitoannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Jos annos on 2,5 mg, on lääkkeen eri tablettivahvuuksista valittava sopiva vahvuus.

### *Angina pectoris*

Annos on sovitettava yksilöllisesti. Tavallinen aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annos voidaan suurentaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa.

### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä potilailla on hoidon aloitusta harkittava pienimmällä mahdollisella annoksella.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

### *Maksan vajaatoiminta*

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

Jos annos on 2,5 mg, on lääkkeen eri tablettivahvuuksista valittava sopiva vahvuus.

### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

Depottabletit otetaan aamuisin ja ne niellään veden kera. Jotta valmisteen depotominaisuudet säilyisivät, depottabletteja 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**

- Yliherkkyys felodipiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hemodynaamisesti merkittävä sydänläpän ahtauma
- Dynaaminen sydämen ulosvirtauskanavan ahtauma
- Epästabiili angina pectoris
- Akuutti sydäninfarkti
- Kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta
- Raskaus

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

Felodipiinin tehoa ja turvallisuutta hypertensiivisten kriisien hoidossa ei ole tutkittu.

Felodipiini saattaa aiheuttaa merkittävää verenpaineen laskua ja sen seurauksena takykardiaa. Tämä voi johtaa sydänlihaksen iskemiaan sille alttiilla potilailla.

Felodipiini metaboloituu maksan kautta, joten suuremmat terapeutiset pitoisuudet ja vasteet ovat odotettavissa potilailla, joilla on selvästi heikentynyt maksan toiminta (ks. kohta 4.2).

Yhteiskäyttö valmisteiden kanssa, jotka indusoivat tai estävät voimakkaasti CYP3A4-entsyymejä johtaen vastaavaan felodipiinin pitoisuuden voimakkaaseen suurenemiseen tai pienenemiseen 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 Hexal sisältää natriumia ja laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depottabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä 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.

##### Entsyymaattiset yhteisvaikutukset

Sytokromi P450:n isoentsyymiä 3A4 estävät ja indusoivat lääkeaineet saattavat vaikuttaa felodipiinin pitoisuuteen plasmassa.

##### *Yhteisvaikutukset, jotka lisäävät felodipiinipitoisuutta 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 annettiin samanaikaisesti felodipiinia ja erytromysiiniä, felodipiinin  $C_{max}$  ja AUC suurensivat 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 felodipiinia litistuksesta, kun felodipiinia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa, on harkittava felodipiinin annoksen muuttamista ja/tai CYP3A4:n estäjän käytön lopettamista.

Esimerkkejä:

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

Felodipiini-valmistetta ei pidä ottaa greippimehun kanssa.

*Yhteisvaikutukset, jotka vähentävät felodipiinipitoisuutta plasmassa*

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

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

Esimerkkejä:

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

Muut yhteisvaikutukset

Takrolimuusi: Felodipiini saattaa suurentaa takrolimuusipitoisuutta. Samanaikaisessa käytössä seerumin takrolimuusipitoisuutta on seurattava ja takrolimuusiannosta muutettava tarvittaessa.

Siklosporiini: Felodipiini ei vaikuta siklosporiinipitoisuuksiin plasmassa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskaus

Felodipiinia ei saa käyttää raskauden aikana. Ei-klinisissä lisääntymistoksisuusstudioissa todettiin sikiön kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, joiden katsottiin johtuvan felodipiinin farmakologisesta vaikutuksesta.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Ei ole tietoja felodipiinin vaikutuksista potilaan hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyssä ei-klinisessä 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 heikentyä. Erityisesti hoitoa aloitettaessa kehoitetaan varovaisuuteen.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Felodipiini voi aiheuttaa ihon tai kasvojen punoitusta, päänsärkyä, sydämentykytystä, huimausta ja väsymystä. Useimmat näistä reaktioista ovat annoksesta riippuvaisia ja ilmenevät hoidon alussa tai annosta nostettaessa. Jos tällaisia oireita ilmenee, ne ovat tavallisesti ohimeneviä ja lievenevät ajan kuluessa.

Felodipiinihoitoa saavilla potilailla voi ilmetä annoksesta riippuvaista nilkkojen turvotusta, joka johtuu prekapillaarisesta vasodilaatiosta eikä yleisestä nesteen kertymisestä.

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

##### Taulukoitu lista haittavaikutuksista

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

Haittatapahtumien esiintyvyys on määritelty 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**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyyssiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<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 Valoyliherkkyysoreaktio, 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 / seksuaalinen toimintahäiriö
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häitöt</i>	Hyvin yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Perifeerinen edeema Väsymys Yliherkkyysoreaktiot, kuten angioedeema, kuume

#### Epäillyistä hättävähäikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävähäikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystenhoillon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävähäikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läähäkkeiden hättävähäikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### *Oireet*

Yliannostus voi aiheuttaa voimakkaan perifeerisen vasodilataation, johon liittyy huomattava verenpaineen lasku ja joskus bradykardia.

### *Hoito*

Mikäli aiheellista: lääkehiilen anto ja vatsahuuhtelu, jos se tehdään korkeintaan yhden tunnin kuluttua yliannostuksesta.

Jos voimakasta verenpaineen laskua ilmenee, on aloitettava oireenmukainen hoito.

Potilas tulee asettaa makuuasentoon jalat kohotettuina. Jos samalla ilmenee bradykardiaa, annetaan atropiinia 0,5 – 1 mg laskimoon. Jos nämä toimenpiteet eivät riitä, plasmavolyymia on lisättävä esim. glukoosi-, fysiologisella keittosuola- tai dekstraani-infusiolla. Jos tämäkään ei riitä, voidaan antaa sympatomimeettisiä läähäkeaineita, jotka vaikuttavat ensisijaisesti alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoreihin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kalsiumkanavan salpaajat, dihydropyridiini johdokset, ATC-koodi: C08CA02

### Vaikutusmekanismi

Felodipiini on verisuoniselektiivinen kalsiuminestäjä. 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 verenpainelääkkeiden kanssa, esim.  $\beta$ -adrenergisen reseptorin salpaajien, ACE:n estäjän tai diureetin kanssa, verenpainetta laskevan tehon lisäämiseksi. Felodipiini alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta ja sitä voidaan käyttää isoloidussa systolisessa hypertensiossa.

Felodipiinilla on sydänlihaksen hapensaannin ja hapentarpeen välisen paremman tasapainon ansiosta rasisurintakipua lievittäviä ja anti-iskeemisiä vaikutuksia. Felodipiini pienentää sepevaltimoiden vastusta ja lisää sepevirtausta ja sydänlihaksen hapensaantia laajentamalla sekä epikardiaalisia valtimoja että pikkivalentimoja. Felodipiinin aiheuttama systeemisen verenpaineen lasku vähentää vasemman kammion jälkikuormitusta ja sydänlihaksen hapentarvetta.

Felodipiini parantaa rasituksensietokykyä ja vähentää angina pectoris -kohtauksia potilailla, joilla on rasituksen aiheuttama stabiili angina pectoris. Felodipiinia voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä  $\beta$ -adrenergisen reseptorin salpaajien kanssa potilaille, joilla on stabiili angina pectoris.

### *Hemodynaamiset vaikutukset*

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

Ääreisvastuksen väheneminen ja verenpaineen 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 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 virtsan albumiinieritykseen.

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

### Kliininen teho

HOT-tutkimuksessa (Hypertension Optimal Treatment) selvitettiin diastolisen verenpaineen kohdearvojen  $\leq 90$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg ja  $\leq 80$  mmHg ja saavutetun verenpaineen vaikutuksia merkittäviin kardiovaskulaaritapahtumiin (eli akuuttiin sydäninfarktiin, aivohalvaukseen ja kardiovaskulaarikuolemaan), kun peruslääkkeenä oli felodipiini.

Yhteensä 18 790 hypertensiivistä (diastolinen paine 100-115 mmHg), iältään 50-80 -vuotiasta potilasta seurattiin keskimäärin 3,8 vuoden ajan (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 139:ään mmHg ja diastolisen vastaavasti 83:een mmHg.

STOP-2 –tutkimus (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study), johon osallistui 6614 iältään 70-84-vuotiasta potilasta, osoitti, että dihydropyridiiniinryhmään kuuluvat kalsiuminestäjät 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 hypertensiivisillä lapsipotilailla on olemassa vähän tietoa. 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 primaaria hypertensiota sairastavia lapsia. Tutkimuksessa ei kyetty osoittamaan felodipiinin tehoa verenpaineen alenemiseen 6-16 -vuotiailla lapsilla (ks. kohta 4.2).

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Felodipiini imeytyy täydellisesti gastrointestinaalikanavasta depottablettien annon jälkeen. Felodipiinin biologinen hyötyosuus on ihmisellä noin 15% ja se on annoksesta riippumaton terapeuttisia annoksia käytettäessä. Depot-muodon ansiosta imeytymisvaihe pitkittyy, mistä seuraa tasainen terapeuttinen felodipiinipitoisuus plasmassa 24 tunnin ajan. Huippupitoisuus plasmassa (t<sub>max</sub>) saavutetaan depottableteilla 3–5 tunnin kuluttua. Felodipiinin imeytymisnopeus suurenee, mutta ei imeytymismäärä, kun felodipiini otetaan rasvaisen ruuan kanssa.

### Jakautuminen

Felodipiini sitoutuu noin 99% 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 korkea keskimääräisen veripuhdistuman ollessa 1200 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 keskimääräinen puoliintumisaika on 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 verrannollisia annokseen 2,5–10 mg:n terapeutisella annosvälillä.

## Pediatriset potilaat

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### *Lisääntymistoksisuus*

Rotilla tehdyssä felodipiinitutkimuksessa koskien hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymistä todettiin synnytyksen viivästyminen, mikä johti vaikeisiin synnytyksiin ja sen yhteydessä lisääntyneisiin sikiökuolemiin sekä varhaisiin postnataalisiiin kuolemiin ryhmissä, jotka saivat keskisuuria ja suuria felodipiiniannoksia. Näiden vaikutusten katsottiin johtuvan suurten felodipiiniannosten kohdun supistuvuutta ehkäisevästä vaikutuksesta rotilla.

Terapeuttisina annoksina ei felodipiinilla todettu olevan haitallisia vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen. Kaneilla suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa todettiin annoksesta riippuvaa palautuvaa nisien suurentumista emolla ja annoksesta riippuvaa varpaiden epämuodostumista sikiöllä. Epämuodostumat sikiöllä syntyivät, kun felodipiinia annettiin raskauden alkuvaiheessa (ennen raskauden 15. päivää).

Apinoilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa havaittiin varpaiden kärkiluiden virheasentoja.

Ei ollut muita prekliinisiä löydöksiä, joita olisi pidetty huolestuttavina, 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 ole raportoitu felodipiinille kohdussa altistuneilla sikiöillä tai vastasyntyneillä sisäisissä potilasturvallisuuteen liittyvissä tietokannoissa säilytetyn tiedon perusteella.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## 6.1 Apuaineet

### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Laktoosimonohydraatti  
Natriumlauryylisulfaatti  
Hypromelloosi  
Magnesiumstearaatti

### Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi  
Makrogoli 4000  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Titaanidioksidi (E171)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kestoaika

Felodipin Hexal 5 mg depottabletti  
3 vuotta

Felodipin Hexal 10 mg depottabletti  
4 vuotta

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Depottabletit on pakattu PVC/Al-läpipainoliuskoihin pahvikotelossa tai HDPE-purkkiin pahvikotelossa.

Pakkauskoot  
7, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 98, 100, 100 x 1 ja 250 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ja -tyyppejä ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

5 mg: 16249  
10 mg: 16250

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.05.2002  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.10.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.2.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Felodipin Hexal 5 mg depottabletter  
Felodipin Hexal 10 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Felodipin Hexal 5 mg depottabletter  
Varje depottablett innehåller 5 mg felodipin.

Hjälpämne med känd effekt  
Varje depottablett innehåller 43,94 mg laktos (som monohydrat).

Felodipin Hexal 10 mg depottabletter  
Varje depottablett innehåller 10 mg felodipin.

Hjälpämne med känd effekt  
Varje depottablett innehåller 87,88 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett.

Felodipin Hexal 5 mg depottabletter  
Ljusröd till gråröd, rund, bikonvex depottablett, ungefär 7 mm i diameter, märkt 'F5' på ena sidan.

Felodipin Hexal 10 mg depottabletter  
Ljusröd till gråröd, rund, bikonvex depottablett, ungefär 9 mm i diameter, märkt 'F10' på ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni.

Stabil angina pectoris.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

### *Hypertoni*

Dosen ska justeras individuellt. Behandlingen kan inledas med 5 mg en gång dagligen. Beroende på hur patienten svarar kan doseringen i lämpliga fall sänkas till 2,5 mg eller ökas till 10 mg dagligen. Vid behov kan ett annat blodtryckssänkande läkemedel läggas till. Normal underhållsdos är 5 mg en gång dagligen. För en dos på 2,5 mg ska ett läkemedel med lämplig styrka användas.

### *Angina pectoris*

Dosen ska justeras individuellt. Som startdos rekommenderas 5 mg en gång dagligen, vilket vid behov kan ökas till 10 mg en gång dagligen.

### *Äldre*

Initial behandling med lägsta tillgängliga dos bör övervägas.

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med nedsatt leverfunktion kan få förhöjda plasmakoncentrationer av felodipin och kan svara på behandling vid lägre doser (se avsnitt 4.4).

För en dos på 2,5 mg ska ett läkemedel med lämplig styrka användas.

### *Pediatrisk population*

Det finns endast begränsade erfarenheter av kliniska prövningar där felodipin använts till pediatriska patienter med hypertoni (se avsnitt 5.1 och 5.2).

### Administreringsätt

Tabletterna ska tas på morgonen och sväljas med vatten. För att depotegenskaperna ska bibehållas får tabletterna inte delas, krossas eller tuggas. Tabletterna kan tas utan föda eller efter en lättare måltid med lågt fett- och kolhydratinnehåll.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot felodipin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Hemodynamiskt signifikant hjärtklaffsobstruktion
- Dynamisk kardiell utflödesobstruktion
- Instabil angina pectoris
- Akut hjärtinfarkt
- Obehandlad hjärtsvikt
- Graviditet

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Effekten och säkerheten för felodipin vid behandling av hypertensiva kriser har inte studerats.

Felodipin kan orsaka betydande hypotoni med efterföljande takykardi. Detta kan leda till myokardischemi hos känsliga patienter.

Felodipin elimineras via levern. Därför kan högre terapeutiska koncentrationer och kraftigare behandlingsvar förväntas hos patienter med klart nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering av läkemedel som kraftigt inducerar eller hämmar CYP3A4-enzymen leder till påtagligt sänkta respektive höjda plasmanivåer av felodipin. Sådana kombinationer bör därför undvikas (se avsnitt 4.5).

Lättare gingival hyperplasi har rapporterats hos patienter med uttalad gingivit/parodontit. Svullnaden kan undvikas eller hävas genom noggrann munhygien.

Felodipin Hexal innehåller natrium och laktos

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per depottablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Felodipin metaboliseras i levern av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administrering av substanser som interfererar med CYP3A4-enzymen kan påverka plasmakoncentrationen av felodipin.

##### Enzyminteraktioner

Substanser som hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzym 3A4 kan påverka plasmanivåerna av felodipin.

##### *Interaktioner som leder till ökade plasmakoncentrationer av felodipin*

CYP3A4-enzymhämmare har visat sig öka plasmakoncentrationen av felodipin. Vid samtidig administrering av felodipin och den kraftiga CYP3A4-hämmaren itraconazol ökade  $C_{max}$  och AUC för felodipin 8 gånger respektive 6 gånger. Vid samtidig administrering av felodipin och erytromycin ökade  $C_{max}$  och AUC för felodipin ungefär 2,5 gånger. Cimetidin ökade  $C_{max}$  och AUC för felodipin med cirka 55 %. Kombination med starka CYP3A4-hämmare bör undvikas.

Vid kliniskt signifikanta biverkningar orsakade av förhöjd felodipinexponering när läkemedlet kombineras med starka CYP3A4-hämmare bör justering av felodipindosen och/eller utsättning av CYP3A4-hämmaren övervägas. Exempel:

- cimetidin
- erytromycin
- itraconazol
- ketokonazol
- läkemedel mot HIV/proteashämmare (t.ex. ritonavir)
- vissa flavonoider som finns i grapefruktjuice.

Felodipintabletter får inte tas tillsammans med grapefruktjuice.

##### *Interaktioner som leder till lägre plasmakoncentrationer av felodipin*

Inducerare av enzymsystemet P450 3A4 har visat sig sänka plasmakoncentrationen av felodipin. Vid samtidig administrering av felodipin och karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital sjönk  $C_{max}$  och AUC för felodipin med 82 % respektive 96 %. Kombination med starka CYP3A4-hämmare bör undvikas.

Vid förlorad behandlingseffekt orsakad av sänkt felodipinexponering när läkemedlet kombineras med starka CYP3A4-inducerare bör justering av felodipindosen och/eller utsättning av CYP3A4-hämmaren övervägas.

Exempel:

- fenytoin
- karbamazepin
- rifampicin
- barbiturater
- efavirenz
- nevirapin
- *Hypericum perforatum* (Johannesört).

#### Övriga interaktioner

Takrolimus: Felodipin kan öka takrolimuskoncentrationen. Vid samtidig användning ska serumkoncentrationen av takrolimus följas och takrolimusdosen kan eventuellt behöva justeras.

Ciklosporin: Felodipin har ingen inverkan på plasmakoncentrationen av ciklosporin.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Felodipin ska inte användas under graviditet. I icke-kliniska reproduktionstoxicitetsstudier sågs effekter på fosterutvecklingen, vilka anses vara orsakade av felodipins farmakologiska egenskaper.

#### Amning

Felodipin har påvisats i bröstmjolk. På grund av otillräckliga data om den potentiella effekten på barnet rekommenderas inte behandling under amning.

#### Fertilitet

Det finns inga data om felodipins effekter på patienternas fertilitet. I en icke-klinisk reproduktionsstudie på råttor (se avsnitt 5.3) sågs effekter på fosterutvecklingen, dock inga effekter på fertiliteten vid doser som låg nära de terapeutiska.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Felodipin har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar felodipin drabbas av huvudvärk, illamående, yrsel eller trötthet kan reaktionsförmågan vara nedsatt. Försiktighet rekommenderas, i synnerhet i början av behandlingen.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Felodipin kan orsaka rodnad, huvudvärk, palpitationer, yrsel och trötthet. De flesta av dessa reaktioner är dosberoende och uppträder vid behandlingsstarten eller efter en dosökning. Om sådana reaktioner förekommer är de vanligtvis kortvariga och avtar med tiden.

En dosrelaterad ankelsvullnad kan förekomma hos patienter som behandlas med felodipin. Detta är en följd av prekapillär vasodilatation och är inte relaterat till någon generell vätskeretention.

Lättare gingivahyperplasi har rapporterats hos patienter med uttalad gingivit/parodontit. Hyperplasien kan undvikas eller hävas genom noggrann munhygien.

#### Tabell över biverkningar

Biverkningarna som anges nedan har identifierats under kliniska prövningar och under övervakning efter godkännandet för försäljning.

Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

**Tabell 1. Biverkningar**

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga Mindre vanliga	Huvudvärk Yrsel, parestesi
<i>Hjärtat</i>	Mindre vanliga	Takykardi, palpitationer
<i>Blodkärl</i>	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Rodnad Hypotoni Synkope
<i>Magtarmkanalen</i>	Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Illamående, buksmärtor Kräkningar Gingivahyperplasi, gingivit
<i>Lever och gallvägar</i>	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymmer
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Utslag, klåda Urtikaria Fotosensitivitetsreaktioner, leukocytoklastisk vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Sällsynta	Artralgi, myalgi
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mycket sällsynta	Pollakisuri
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Sällsynta	Impotens/sexuell dysfunktion



<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta	Perifert ödem Trötthet Överkänslighetsreaktioner, t.ex. angioödem, feber
--	--	---

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### *Symtom*

Överdoser kan orsaka kraftig perifer vasodilatation med uttalad hypotoni och ibland bradykardi.

### *Behandling*

Vid behov: aktivt kol, ventrikeltömning inom en timme efter intaget.

Vid svår hypotoni ska symptomatisk behandling sättas in.

Patienten ska placeras i ryggläge med benen högt. Vid åtföljande bradykardi bör 0,5–1 mg atropin ges intravenöst. Om detta inte är tillräckligt bör plasmavolymen ökas genom infusion av t.ex. glukos, koksaltlösning eller dextran. Sympatomimetika med huvudsaklig effekt på  $\alpha_1$ -adrenoceptorn kan ges om ovan nämnda åtgärder inte är tillräckliga.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: kalciumantagonister, dihydropyridinderivat, ATC-kod: C08CA02

#### Verkningsmekanism

Felodipin är en selektiv kalciumantagonist med vaskulär effekt, som sänker det arteriella blodtrycket genom att minska det systemiska kärlmotståndet. Genom att felodipin är starkt selektivt för glatt muskulatur i arteriolererna har det i terapeutiska doser ingen direkt effekt på hjärtats kontraktilitet eller retledningsförmåga. Felodipin orsakar inte ortostatisk hypotoni eftersom det inte påverkar den venösa glatta muskulaturen eller adrenerga vasomotoriska kontrollmekanismer.

Felodipin har en lätt natriuretisk/diuretisk effekt och orsakar ingen vätskeretention.

#### Farmakodynamisk effekt

Felodipin har effekt vid alla grader av hypertoni. Det kan användas som monoterapi eller i kombination med andra antihypertensiva medel, såsom betablockerare, diuretika eller ACE-hämmare, för att få en förstärkt blodtryckssänkande effekt. Felodipin sänker både det systoliska och det diastoliska blodtrycket och kan användas vid isolerad systolisk hypertoni.

Felodipin har såväl antianginös som antiischemisk verkan genom att det förbättrar balansen mellan myokardiets syretillförsel och syrebehov. Motståndet i kranskärlden minskar och genomblödning i kranskärlden samt syretillförsel till myokardiet ökar av felodipin, tack vare dilatationen av både epikardiella artärer och arterioler. Det lägre systemiska blodtrycket orsakat av felodipin leder till lägre vänsterkammarafterload och minskat syrebehov i myokardiet.

Felodipin ökar arbetsförmågan och minskar antalet attacker hos patienter med stabil ansträngningsutlöst angina. Felodipin kan användas som monoterapi eller i kombination med betablockerare till patienter med stabil angina pectoris.

#### *Hemodynamiska effekter*

Den främsta hemodynamiska effekten av felodipin är sänkt totalt perifert kärlmotstånd, vilket leder till lägre blodtryck. Effekterna är dosberoende. Blodtryckssänkningen är vanligen märkbar två timmar efter den första perorala dosen och varar i minst 24 timmar. Kvoten dal/topp-värde ligger vanligen väl över 50 %.

Plasmakoncentrationen av felodipin har ett positivt samband med sänkningen av totalt perifert motstånd och blodtryck.

#### *Kardiella effekter*

Felodipin har i terapeutiska doser ingen effekt på hjärtats kontraktilitet eller atrioventrikulära överledning eller refraktäritet.

Blodtryckssänkande behandling med felodipin ger signifikant regress av befintlig vänsterkammarrhypertrofi.

#### *Renala effekter*

Felodipin har natriuretisk och diuretisk effekt på grund av minskad tubulär återresorption av utfiltrerat natrium. Felodipin påverkar inte dygnsmängden kalium som utsöndras. Felodipin minskar den renala kärlresistensen. Felodipin påverkar inte albuminutsöndring via urinen.

Hos mottagare av njurtransplantat som behandlas med ciklosporin sänker felodipin blodtrycket och förbättrar såväl renalt blodflöde som glomerulär filtrationshastighet. Felodipin kan också förbättra den tidiga funktionen hos ett njurtransplantat.

#### Klinisk effekt

I den s.k. HOT-studien (Hypertension Optimal Treatment), studerades effekten på viktiga kardiovaskulära händelser (t.ex. akut hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död) i relation till ett målblodtryck (diastoliskt) på  $\leq 90$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg och  $\leq 80$  mmHg och uppnått blodtryck, med felodipin som utgångsbehandling.

Totalt 18 790 patienter med hypertoni (DBT 100–115 mmHg) i åldern 50–80 år följdes under i genomsnitt 3,8 år (3,3–4,9 år). Felodipin gavs som monoterapi eller i kombination med en betablockerare, och/eller en ACE-hämmare och/eller diuretikum. I studien sjönk SBT och DBT ner till 139 respektive 83 mmHg.

I STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2), där 6 614 patienter i åldern 70–84 år deltog, visades att kalciumantagonister av dihydropyridintyp (felodipin och isradipin) hade samma förebyggande effekt på kardiovaskulär mortalitet och morbiditet som andra ofta använda blodtryckssänkande medel - ACE-hämmare, betablockerare och diuretika.

### Pediatrisk population

Det finns endast begränsade erfarenheter av kliniska prövningar där felodipin använts till barn med hypertoni. I en randomiserad, dubbelblind 3 veckors-studie med parallella grupper studerades den blodtryckssänkande effekten av felodipin givet en gång dagligen till barn mellan 6 och 16 år med primär hypertoni. De behandlades med 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33), 10 mg (n=31) eller placebo (n=35). Studien kunde inte påvisa någon blodtryckssänkande effekt av felodipin hos barn mellan 6 och 16 år (se avsnitt 4.2).

Långtidseffekterna av felodipin på tillväxt, pubertet och allmän utveckling har inte studerats. Långtidseffekten av blodtryckssänkande behandling under barndomen i syfte att reducera kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte heller fastställts.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Felodipin administreras som depottabletter och absorberas fullständigt i magtarmkanalen. Den systemiska tillgängligheten för felodipin är cirka 15 % och är oberoende av dosen i det terapeutiska dosintervallet. Depottabletterna ger en förlängd absorptionsfas, som resulterar i en jämn plasmakoncentration av felodipin inom det terapeutiska intervallet under 24 timmar. Maximal plasmakoncentration ( $t_{max}$ ) vid användning av depottabletter uppnås efter 3–5 timmar. Absorptionshastigheten, dock ej absorptionsgraden, för felodipin ökar vid samtidigt intag av fettrik föda.

### Distribution

Felodipin binds till plasmaproteiner till cirka 99 %. Det binds främst till albuminfraktionen. Distributionsvolym vid steady state är 10 l/kg.

### Metabolism

Felodipin genomgår en omfattande metabolism i levern av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtliga identifierade metaboliter är inaktiva. Felodipin är ett läkemedel med hög clearance – genomsnittlig blodclearance är 1 200 ml/min. Ingen signifikant ackumulering sker under långtidsbehandling.

Äldre patienter och patienter med nedsatt leverfunktion har högre plasmakoncentrationer av felodipin än yngre patienter. Felodipins farmakokinetiken förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Detta gäller även patienter som står på hemodialys.

### Eliminering

Halveringstiden för felodipin i elimineringsfasen är cirka 25 timmar och steady state uppnås efter 5 dygn. Det finns ingen risk för ackumulering under långtidsbehandling. Omkring 70 % av en given dos utsöndras som metaboliter via urinen och återstoden via feces. Mindre än 0,5 % av en given dos återfinns i oförändrad form i urinen.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Plasmakoncentrationen är direkt proportionell mot dosen inom det terapeutiska dosintervallet 2,5–10 mg.

### Pediatrik population

En farmakokinetikstudie med en singeldos felodipin 5 mg depottablett omfattande ett begränsat antal barn mellan 6 och 16 år (n=12) visade inget uppenbart samband mellan ålder och AUC,  $C_{max}$  eller halveringstid för felodipin.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### *Reproduktionstoxicitet*

I en studie av fertilitet och allmän reproduktionsförmåga hos råttor som behandlats med felodipin, sågs förlängd dräktighet med svåra förlossningar, ökad fosterdöd och tidig postnatal död i de grupper som fick medelhöga och höga doser. Effekterna ansågs bero på den hämmande effekten på uterus kontraktilitet som är följden av höga doser felodipin. När doser inom det terapeutiska intervallet gavs till råttor sågs ingen störning på fertiliteten.

Reproduktionsstudier på kanin har visat en dosrelaterad reversibel förstoring av bröstkörtlarna hos moderdjuren och dosrelaterade anomalier i distala falanger hos fostren. Anomalierna hos fostren inducerades när felodipin gavs tidigt under fosterutvecklingen (före den 15:e dräktighetsdagen).

I en reproduktionsstudie på apa sågs onormal position hos en eller flera distala falanger.

Inga andra prekliniska fynd gav upphov till några betänkligheter och vad gäller resultaten från reproduktionsstudierna anses de vara relaterade till felodipins farmakologiska verkan, när det ges till djur med normalt blodtryck. Huruvida dessa fynd är relevanta för patienter som får felodipin är okänt. Dock har inga rapporter om kliniska fall av missbildade falanger hos foster/nyfödda barn som exponerats för felodipin in utero förekommit, i den information som finns i de interna databaserna över patientsäkerhet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tablettkärna**

Mikrokristallin cellulosa  
Laktosmonohydrat  
Natriumlaurilsulfat  
Hypromellos  
Magnesiumstearat

#### **Filmdragering**

Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Makrogol 4000  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

Felodipin Hexal 5 mg depottabletter  
3 år

Felodipin Hexal 10 mg depottabletter  
4 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Depottabletterna är förpackade i PVC/Al blister eller i HDPE burk och placerade i kartong.

Förpackningsstorlekar  
7, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 98, 100, 100 x 1, 250 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar och -typer att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

HEXAL A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 16249  
10 mg: 16250

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27.05.2002  
Datum för den senaste förnyelsen: 29.10.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.2.2021