

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Felodipin Holsten 5 mg depottabletti

Felodipin Holsten 10 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Felodipin Holsten 5 mg:

Yksi depottabletti sisältää 5 mg felodipiinia.

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

Felodipin Holsten 10 mg:

Yksi depottabletti sisältää 10 mg felodipiinia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Felodipin Holsten 5 mg:

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

Felodipin Holsten 10 mg:

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Essentiaalinen hypertensio.
- Vakaa *angina pectoris*.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

Annostus tulee määrätä yksilöllisesti. Hoito voidaan aloittaa 5 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa. Potilaan hoitovasteesta riippuen annosta voidaan tarpeen mukaan pienentää 2,5 mg:aan tai suurentaa 10 mg:aan vuorokaudessa. Tarvittaessa voidaan ottaa lisäksi käyttöön toinen verenpainelääke. Normaali ylläpitoannos on 5 mg kerran vuorokaudessa.

Angina pectoris

Annostus tulee määrätä yksilöllisesti. Hoito tulee aloittaa 5 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa, ja sen jälkeen se voidaan tarvittaessa nostaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Aluksi tulee harkita hoitoa pienimmällä mahdollisella annoksella.

Heikentynyt munuaistoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

Heikentynyt maksan toiminta

Heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivien potilaiden plasman felodipiinipitoisuus voi olla kohonnut, joten heille voi riittää pienempi annos.

Lapset

Felodipiinin käytöstä kohonneesta verenpaineesta kärsivien lapsipotilaiden hoidossa on käytettävissä rajallisesti kliinistä kokemusta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2)

Antotapa

Tabletit otetaan aamuisin veden kanssa. Hitaasti vapautuvien ominaisuuksien säilyttämiseksi tabletteja ei saa murskata, pureskella eikä jakaa osiin. Tabletit voi ottaa tyhjän mahaan tai kevyen aterian yhteydessä, joka ei sisällä runsaasti rasvaa tai hiilihydraatteja.

Huomaa: Felodipiinin 2,5 mg:n alkuannosta varten voi olla saatavana muita lääkevalmisteita, koska Felodipin Holsten -valmisteesta ei ole saatavana tätä vahvuutta.

4.3 Vasta-aiheet

- raskaus
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle
- kompensoimaton sydämen vajaatoiminta
- akuutti sydäninfarkti
- epästabili angina pectoris
- hemodynaamisesti merkittävä sydänlöpän ahtauma
- dynaaminen sydämen ulosvirtauksen ahtauma

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Felodipiinin tehokkuutta ja turvallisuutta hypertensiivisten kriisien hoidossa ei ole tutkittu.

Felodipiini voi aiheuttaa merkittävää hypotensiota, johon liittyy myöhempää takykardiaa. Tästä voi aiheutua herkille potilaille sydänlihaskemia.

Maksa poistaa felodipiinin elimistöstä. Siksi suurempia hoitopitoisuuksia ja hoitovasteita voidaan odottaa, jos potilaan maksan toiminta on selkeästi heikentynyt (katso kohtaa 4.2).

CYP3A4-entsyymejä voimakkaasti indusoivien tai estävien lääkkeiden samanaikainen annostus pienentää tai suurentaa plasman felodipiinitasoa huomattavasti, tässä järjestyksessä. Siksi tällaisia yhdistelmiä tulee välttää (katso kohtaa 4.5).

Felodipin Holsten sisältää laktoosia. Tätä lääkevalmistetta ei suositella potilaille, joilla on harvinaisia perinnöllisiä galaktoosi-intoleranssiongelmia tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriöitä.

Lievää ienten turvotusta on havaittu potilailla, joilla on selvä ientulehdus/peridontiitti. Turvotus voidaan välttää tai parantaa huolellisella suuhygienialla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Felodipiini metaboloituu maksassa sytokromi P4503A4 (CYP 3A4) -entsyymin vaikutuksesta. CYP3A4-entsyymijärjestelmään vaikuttavien aineiden samanaikainen käyttö voi vaikuttaa plasman felodipiinipitoisuuksiin.

Entsyymivälitteiset yhteivaikutukset

Sytokromi P450:n isoentsyymi 3A4:n entsyymejä ehkäisevät ja indusoivat aineet voivat vaikuttaa plasman felodipiinipitoisuuteen.

Yhteisvaikutukset, jotka suurentavat plasman felodipiinipitoisuutta

CYP3A4-entsyymien estäjien on todettu suurentavan plasman felodipiinipitoisuuksia. Felodipiinin C_{max}- ja AUC-arvot kasvoivat 8- ja 6-kertaisiksi, kun felodipiinia annettiin samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4-estäjän itrakonatsolin kanssa. Kun felodipiinia ja erytromysiiniä käytettiin samanaikaisesti, felodipiinin C_{max}- ja AUC-arvot kasvoivat noin 2,5-kertaisiksi. Simetidiini kasvatti felodipiinin C_{max}- ja AUC-arvoja noin 55 prosentilla. Voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Jos lisääntyneestä felodipiinialtistuksesta yhdistettynä vahvoihin CYP3A4-estäjiin aiheutuu kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia, tulee harkita felodipiiniannoksen muuttamista ja/tai CYP3A4-estäjän käytön lopettamista.

Esimerkkejä:

- Simetidiini
- Erytromysiini
- Itrakonatsoli
- Ketokonatsoli
- HIV-lääkkeet/proteaasi-inhibiittorit (esim. ritonaviiri)
- Tietyt greippimehussa esiintyvät flavonoidit

Felodipiinitabletteja ei saa ottaa yhdessä greippimehun kanssa.

Yhteisvaikutukset, jotka pienentävät plasman felodipiinipitoisuutta

Sytokromi P450:n 3A4-järjestelmän entsyymin indusoiden on todettu pienentävän plasman felodipiinipitoisuuksia. Kun felodipiinia annettiin samanaikaisesti karbamatsepiinin, fenytoiinin tai fenobarbitaalin kanssa, felodipiinin C_{max}- ja AUC-arvot laskivat 82 ja 96 prosentilla. Voimakkaiden CYP3A4-indusoiden samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Jos pienentyneestä felodipiinialtistuksesta yhdistettynä vahvoihin CYP3A4-indusoijiin aiheutuu tehon heikkenemistä, tulee harkita felodipiiniannoksen muuttamista ja/tai CYP3A4-indusoiden käytön lopettamista.

Esimerkkejä:

- Fenytoiini
- Karbamatsepiini
- Rifampisiini
- Barbituraatit
- Efavirentsi
- Nevirapiini
- Hypericum perforatum (mäkikuisma)

Muut yhteisvaikutukset

Takrolimuusi: Felodipiini voi lisätä takrolimuusipitoisuutta. Jos näitä valmisteita käytetään yhdessä, seerumin takrolimuusipitoisuutta on seurattava ja takrolimuusin annostusta on ehkä muutettava.

Siklosporiini: Felodipiini ei vaikuta plasman siklosporiinipitoisuuksiin.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Felodipiiniä ei pidä käyttää raskauden aikana. Ei-klinisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin sikiökehitysvaikutuksia, joiden katsotaan johtuvan felodipiinin farmakologisesta vaikutuksesta.

Imetys

Felodipiiniä on havaittu äidinmaidossa, ja koska tiedot mahdollisista vaikutuksista lapseen ovat riittämättömiä, valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

Fertiliteetti

Felodipiinin vaikutuksista potilaan hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Rotilla tehdyssä ei-klinisessä lisääntymistutkimuksessa (ks. luku 5.3) havaittiin vaikutuksia sikiön kehitykseen mutta ei hedelmällisyyteen hoitokäytäntöä vastaavilla annoksilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Felodipin Holsten -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos felodipiiniä käyttävät potilaat kärsivät päänsärystä, pahoinvoinnista, huimauksesta tai väsymyksestä, heidän reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt. Varovaisuutta suositellaan erityisesti hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Felodipiini voi aiheuttaa ihon punoitusta, päänsärkyä, sydämentykytystä, huimausta ja väsymystä. Useimmat näistä haittavaikutuksista ovat annoksesta riippuvaisia ja ilmenevät hoidon alussa tai annoksen lisäyksen jälkeen. Jos tällaisia haittavaikutuksia ilmenee, ne ovat yleensä ohimeneviä ja vähenevät ajan myötä.

Felodipinillä hoidetuilla potilailla voi ilmetä annoksesta riippuvaa nilkkojen turvotusta. Tämä johtuu prekapillaarisesta vasodilaatiosta eikä mistään yleisestä nesteenkertymisestä.

Lievää ienten turvatusta on havaittu potilailla, joilla on selvä ientulehdus/peridontiitti. Turvotus voidaan välttää tai parantaa huolellisella suuhygienialla.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Alla luetellut haittavaikutukset on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen tehtävässä valvonnassa.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

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 $< 1/10\,000$

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Hermosto</i>	Yleiset Melko harvinaiset	Päänsärky Huimaus, parestesiat
<i>Sydän</i>	Melko harvinaiset	Takykardia, sydämentykytys
<i>Verisuonisto</i>	Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset	Punastuminen Hypotensio Synkopee
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Melko harvinaiset Harvinaiset Hyvin harvinaiset	Pahoinvointi, vatsakipu Oksentelu Ienten liikakasvu, ientulehdus

<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin harvinaiset	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Melko harvinaiset Harvinaiset Hyvin harvinaiset	Ihottuma, kutina Urtikaria Valoherkkyyksireaktiot Leukosytoklastinen vaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Harvinaiset	Nivelkipu, lihaskipu
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Hyvin harvinaiset	Tiheä virtsaamistarve
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Harvinaiset	Impotenssi/seksuaaliset toimintahäiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleiset Melko harvinaiset Hyvin harvinaiset	Perifeerinen turvotus Väsymys Yliherkkyyksireaktiot, esim. angioedeema

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostus saattaa aiheuttaa ääreisverisuonten liiallista laajenemista, johon liittyy huomattava verenpaineen lasku ja joskus bradykardia.

Hoito

Jos se on perusteltua: aktiivihäili, vatsahuuhtelu tunnin sisällä valmisteen ottamisesta.

Jos potilaalla ilmenee vakavia hypotensio-oireita, on aloitettava oireenmukainen hoito. Potilas asetetaan selinmakuulle jalat koholla. Jos samalla esiintyy takykardiaa, tulee antaa suonensisäisesti 0,5-1 mg. Jos tämä ei riitä, plasman tilavuutta lisätään esim. glukoosi-, suolaliuos- tai dekstraani-infuusion avulla. Sympatomimeettisiä lääkkeitä, jotka vaikuttavat lähinnä α 1-adrenergiseen reseptoriin, saa antaa, jos edellä mainitut toimenpiteet eivät riitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kalsiumkanavan salpaajat, 1,4-dihydropyridiinijohdokset, ATC-koodi: C08C A02

Vaikutusmekanismi

Felodipiini on verisuonia selektiivisesti laajentava kalsiuminestäjä, joka alentaa valtimoverenpainetta pienentämällä systeemisen verenkierron vastusta. Arteriolien sileän lihaksen valikoivuuden vuoksi felodipiinillä terapeuttisina annoksina ei ole suoraa vaikutusta sydämen supistumisvireyteen tai johtumiseen. Koska felodipiini ei vaikuta laskimon sileän lihaksen tai adrenergiseen vasomotoriseen hallintaan, se ei liity ortostaattiseen hypotensioon.

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Felodipiini on tehokas kaikenasteisen hypertension hoidossa. Sitä voidaan käyttää yksin tai beetasalpaajiin, diureetteihin tai ACE:n estäjiin yhdistettynä suuremman verenpainetta alentavan

vaikutuksen saavuttamiseksi. Felodipiini alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta, ja sitä voidaan käyttää myös yksinomaan kohonneen systolisen verenpaineen hoitoon.

Felodipiini on tehokas angina pectoriksen ja sydäniskemian hoidossa, koska se parantaa sydänlihaksen hapensaannin ja -tarpeen tasapainoa. Felodipiini pienentää sepelvaltimoverenkierron vastusta ja parantaa verenkiertoa sepelvaltimoissa sekä sydäntä ympäröivien valtioiden että arterioliin laajenemisen ansiosta. Felodipiinin aiheuttama systeemisen verenpaineen lasku pienentää vasemman kammion jälkikuormitusta ja sydänlihaksen hapentarvetta.

Felodipiini parantaa raskituksen sietokykyä ja vähentää angina pectoris -kohtausten frekvenssiä potilailla, joilla on vakaa angina pectoris. Felodipiinia voidaan käyttää yksin tai beetasalpaajiin yhdistettynä potilailla, joilla on vakaa angina pectoris.

Hemodynaamiset vaikutukset

Felodipiinin ensisijainen hemodynaaminen vaikutus on ääreisverenkierron vastuksen pieneneminen, joka johtaa myös verenpaineen laskuun. Nämä vaikutukset riippuvat annoksesta. Yleensä verenpaineen lasku on nähtävissä kahden tunnin kuluttua ensimmäisestä suun kautta otetusta annoksesta ja kestää ainakin 24 tuntia ja sen jatkuvan/huippuarvon suhde on reilusti yli 50 %.

Plasman felodipiinipitoisuudet ovat suoraan verrannollisia ääreisverisuoniston kokonaisvastuksen ja verenpaineen laskuun.

Sydänvaikutukset

Felodipiini ei terapeuttisina annoksina vaikuta sydämen supistumisvireyteen tai atrioventrikulaariseen johtumiseen tai refraktorisuuteen.

Verenpainetta alentava hoito felodipiinillä liittyy vasemman kammion hypertrofian merkittävään regressioon.

Munuaisvaikutukset

Felodipiinillä on natriureettinen ja diureettinen vaikutus, joka johtuu suodatetun natriumin vähäisemmästä tubulaarisesta uudelleenimeytymisestä. Felodipiini ei vaikuta päivittäiseen kaliumin eritykseen. Felodipiini vähentää munuaisverenkierron vastusta. Felodipiini ei vaikuta albumiinin erittymiseen virtsaan.

Siklosporiinilla hoidetuilla munuaissiirtopotilailla felodipiini alentaa verenpainetta ja parantaa sekä munuaisten verenkiertoa että glomerulusfiltraatiota. Felodipiini voi myös parantaa munuaissiirteen toimintaa alkuvaiheessa.

Kliininen tehokkuus ja turvallisuus

HOT (Hypertension Optimal Treatment) -tutkimuksessa tutkittiin merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (eli akuutin sydäninfarktin, aivohalvauksen ja sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman) vaikutusta suhteessa diastolisen verenpaineen tavoitearvoihin < 90 mmHg, < 85 mmHg ja < 80 mmHg ja saavutettuun verenpaineeseen käytettäessä perustason hoitona felodipiiniä.

Yhteensä 18 790 korkeasta verenpaineesta kärsivää, iältään 50–80-vuotiasta potilasta (DBP 100–115 mmHg) seurattiin keskimäärin 3,8 vuoden ajan (vaihteluväli 3,3–4,9). Felodipiinia käytettiin joko yksin tai beetasalpaajaan, ACE:n estäjään ja/tai diureettiin yhdistettynä. Tutkimus osoitti, että systolisen ja diastolisen verenpaineen laskemisesta 139 ja 83 mmHg:n tasolle on hyötyä.

Ruotsalaisen STOP-2-tutkimuksen mukaan (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2), jossa oli mukana 6614 70–84-vuotiasta potilasta, dihydropyridiini-kalsiuminestäjillä (felodipiinillä ja isradipiinillä) on todettu sama sydän- ja verisuoniperäistä kuolleisuutta ja sairastuvuutta ehkäisevä vaikutus kuin muilla yleisesti käytettävillä verenpainetta alentavilla lääkevalmisteilla – ACE:n estäjillä, beetasalpaajilla ja diureeteilla.

Pediatriiset potilaat

Felodipiinin käytöstä korkeasta verenpaineesta kärsivien lapsipotilaiden hoidossa on rajoitetusti kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa. Satunnaistetussa 3-viikkoisessa 6–16-vuotiaista, ensisijaisesti korkeasta verenpaineesta kärsivissä rinnakkaisryhmissä toteutetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa otettavien 2,5 mg:n (n = 33), 5 mg:n (n = 33) ja 10 mg:n (n = 31) felodipiiniannosten verenpainetta alentavia vaikutuksia lumelääkkeeseen (n = 35). Tutkimuksessa ei onnistuttu osoittamaan felodipiinin tehokkuutta verenpainetta alentavana lääkkeenä 6–16-vuotiaille (ks. jaksoa 4.2).

Felodipiinin pitkäaikaisia vaikutuksia kasvuun, puberteettiin ja yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu. Myöskään lapsena saadun verenpainetta alentavan hoidon pitkäaikaista vaikutusta sydän- ja verisuoniperäistä sairastuvuutta ja kuolleisuutta aikuisiällä alentavana tekijänä ei ole osoitettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Felodipiini annostellaan depottabletteina, joista se imeytyy kokonaan ruoansulatuskanavaan. Felodipiinin systeeminen käytettävyys on noin 15 %, ja se ei riipu annoksesta terapeuttisella annosalueella. Depottabletteina annosteltu felodipiini imeytyy elimistöön normaalia hitaammin. Tämän johdosta plasman felodipiinipitoisuudet pysyvät tasaisina terapeuttisella alueella 24 tunnin ajan. Suurimmat pitoisuudet veriplasmassa (t_{max}) saavutetaan depottabletteja käytettäessä 3–5 tunnin kuluttua. Felodipiinin imeytymisnopeus **kasvaa**, jos lääke otetaan yhdessä runsaasti rasvaa sisältävän ruoan kanssa, mutta imeytyvä määrä ei muutu.

Jakautuminen

Felodipiini sitoutuu plasman proteiineihin yli 99-prosenttisesti. Se sitoutuu lähinnä albumiinifraktioon. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 10 L/kg.

Biotransformaatio

Felodipiini metaboloituu suuressa määrin maksassa sytokromin P450 3A4 (CYP 3A4) -entsyymin vaikutuksesta, ja kaikki tunnistetut metaboliitit ovat inaktiivisia. Felodipiini on korkean puhdistuman lääkevalmiste, jonka keskimääräinen poistuma verestä on 1200 ml/min. Pitkäaikaisessa käytössä ei synny merkittävää kertymää.

Ikääntyneillä ja heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla keskimääräiset plasman felodipiinipitoisuudet ovat korkeampia kuin nuoremmilla potilailla. Heikentynyt munuaistoiminta ei vaikuta felodipiinin farmakokinetiikkaan, ei myöskään hemodialyysillä hoidettavilla potilailla.

Eliminaatio

Felodipiinin keskimääräinen eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on noin 25 tuntia. Vakaa tila saavutetaan 5 vuorokauden kuluttua. Pitkäaikaiseen hoitoon ei liity felodipiinin kerääntymisriskiä. Noin 70 % annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan; jäljellejäävä osa erittyy ulosteeseen. Alle 0,5 % annoksesta poistuu kehosta muuttumattomana virtsan mukana.

Lineaarisuus/epälineaarisuus

Plasman pitoisuudet ovat suoraan verrannollisia annokseen terapeuttisella annosalueella 2,5–10 mg.

Pediatriset potilaat

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 puoliintumisaajan välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuus

Felodipiinillä hoidetuilla rotilla toteutetussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymiskykyä, keski- ja suuren annoksen ryhmissä havaittiin synnytysten pitenemistä, joka johti vaikeisiin synnytyksiin / sikiökuolemien lisääntymiseen sekä kasvatti vastasyntyneiden kuolleisuutta. Nämä vaikutukset yhdistettiin suurten felodipiiniannosten kohdun supistuksia ehkäisevään vaikutukseen. Hedelmällisyshäiriöitä ei havaittu, kun rotille annettiin terapeuttisella alueella olevia annoksia.

Kaneilla toteutetuissa lisääntymistutkimuksissa on todettu emojen maitorauhasten annokseen liittyvää palautuvaa laajentumista sekä annokseen liittyviä sikiön varpaiden poikkeavuuksia. Sikiöiden poikkeavuuksia esiintyi silloin, kun felodipiiniä käytettiin sikiön varhaisessa kehitysvaiheessa (ennen 15. tiineyspäivää). Apinoilla toteutetussa lisääntymistutkimuksessa havaittiin poikkeama varpaan kärjen sijainnissa.

Muita huolestuttaviksi katsottuja prekliinisiä löydöksiä ei tehty, ja lisääntymislöydöksiä katsottiin liittyvän felodipiinin farmakologiseen vaikutukseen silloin, kun sitä annetaan normotensiivisille eläimille. Näiden löydösten merkitystä felopidiiniä saavien potilaiden kannalta ei tiedetä. Sisäisissä potilasturvallisuustietokannoissa säilytettyjen tietojen perusteella ei kuitenkaan ole tehty ilmoituksia varpaan kärkien muutosten kliinisistä esiintymistä sikiöillä/vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet felodipiinille kohdussa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Povidoni K25
Propyyliigallaatti (Ph.Eur.)
Vedetön, kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti (Ph.Eur.)

Tabletin päälllys:

Hypromelloosi
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)
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/PVDC alumiini lämpöeristetty pakkaus.

Pakkauskoot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250, 500 ja 1000 depottablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31 -35
60528 Frankfurt am Main
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 17196
10 mg: 17197

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.8.2003 / 17.10.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Felodipin Holsten 5 mg, depottabletter

Felodipin Holsten 10 mg, depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Felodipin Holsten 5 mg

En depottablett innehåller 5 mg felodipin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 23,95 mg laktosmonohydrat.

Felodipin Holsten 10 mg

En depottablett innehåller 10 mg felodipin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 21,45 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning överhjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Felodipin Holsten 5 mg

Ljusrosa, rund, bikonvex, filmdragerad depottablett märkt med 5.

Felodipin Holsten 10 mg

Rödbrun, rund, bikonvex, filmdragerad depottablett märkt med 10.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Essentiell 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.

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 behandlingen vid lägre doser (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

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

Administreringssätt

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.

Observera att andra läkemedel kan finnas tillgängliga för en startdos på 2,5 mg felodipin, då Felodipin Holsten inte har denna styrka tillgänglig.

4.3 Kontraindikationer

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

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 behandlingssvar förväntas hos patienter med klart nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

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

Felodipin Holsten innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda läkemedlet.

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

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-zymer kan påverka plasmakoncentrationen av felodipin.

Enzyminteraktioner

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

Interaktioner som leder till ökad plasmakoncentration 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

Felodipin-tabletter 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 Holsten 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

Sammanställning 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 prekapillärlös vasodilatation och är inte relaterat till någon generell vätskeretention.

Lättare gingivahyperplasi har rapporterats hos patienter med uttalad gingivit/parodontit. Hyperplasin 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

Organsystem	Frekvens	Biverkning
<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, buksmärta Kräkningar Gingival hyperplasi, gingivit
<i>Lever och gallvägar</i>	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzzymer
<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.

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: 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 rygggläge 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 α 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 arterioler 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 kranskärlet minskar och genomblödning i kranskärlet 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 vänsterkammerhypertrofi.

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 och säkerhet

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 < 90 mmHg, < 85 mmHg och < 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.

Pediatrik 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.

Pediatrisk 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:

Laktosmonohydrat,
mikrokristallin cellulosa,
hypromellos,
povidon,
propylgallat,
kolloidal vattenfrikiseldioxid,
magnesiumstearat.

Dragering:

Hypromellos,
järnoxid röd (E172),
järnoxid gul (E172),
titandioxid (E171),
talk,
propylenglykol.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250, 500 och 1000 depottabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31 -35
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 17196
10 mg: 17197

9. DATUM FÖR FÖRSTAGODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

26.8.2003 / 17.10.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.10.2022