

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Felodipin ratiopharm® 2,5 mg depottabletti

Felodipin ratiopharm® 5 mg depottabletti

Felodipin ratiopharm® 10 mg depottabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### 2,5 mg:

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg felodipiiniä.

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

### 5 mg:

Yksi depottabletti sisältää 5 mg felodipiiniä.

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

### 10 mg:

Yksi depottabletti sisältää 10 mg felodipiiniä.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

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

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

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

## 4. KIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio

Stabiili *angina pectoris*

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Hypertensio*

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

*Angina pectoris*

Annos on sovitettava yksilöllisesti. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annos voidaan

suurentaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa.

### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä potilailla hoidon aloitusta on harkittava pienimmällä mahdollisella annoksella.

### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

Felodipiinin tehoa ja turvallisuutta hypertensiivisten kriisien hoidossa ei ole tutkittu.

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

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

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

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

Felodipin ratiopharm sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos 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.

### Entsyymi-interaktiot

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

#### *Yhteisvaikutukset, jotka johtavat felodipiinipitoisuuden nousuun plasmassa*

CYP3A4-entsyymien estäjien on osoitettu suurentavan felodipiinin pitoisuuksia plasmassa. Kun felodipiinia annettiin yhdessä tehokkaana CYP3A4:n estäjän itraconatsolin kanssa, felodipiinin  $C_{max}$  suureni 8-kertaiseksi ja AUC 6-kertaiseksi. Kun felodipiinia ja erytromysiiniä annettiin samanaikaisesti, 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 felodipiinipitoisuudesta, kun felodipiinia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa, on harkittava felodipiinin annoksen muuttamista ja/tai CYP3A4:n estäjien käytön lopettamista.

Tällaisia aineita ovat esim.:

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

Felodipiinitabletteja ei pidä ottaa greippimehun kanssa.

#### *Yhteisvaikutukset, jotka johtavat tavallista pienempään felodipiinipitoisuuteen plasmassa*

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

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

Tällaisia aineita ovat esim.:

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

### Muut interaktiot

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

Siklosporiini: Felodipiinillä ei ole vaikutusta siklosporiinipitoisuuksiin plasmassa.

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

### Raskaus

Felodipiinia ei saa käyttää raskauden aikana. Non-kliinisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa todettiin sikiön

kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, joiden katsottiin johtuvan felodipiinin farmakologisesta vaikutuksesta.

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

Tiedot mahdollisista vaikutuksista potilaiden hedelmällisyyteen puuttuvat. Rotilla tehdyssä non-kliinisessä lisääntymistutkimuksessa (ks. kohta 5.3) todettiin, että lähellä terapeutisia 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 käytävällä potilaalla on päänsärkyä, pahoinvointia, huimausta tai väsymystä, reaktiokyky saattaa olla heikentynyt. Erityisesti hoitoa aloitettaessa kehoitetaan varovaisuuteen.

### 4.8 Haittavaikutukset

#### Turvallisuusprofiili

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

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

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

#### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

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

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

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

#### **Taulukko 1. Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</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 Valoyliherkkyysreaktiot, leukosytoklastinen vaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Harvinainen	Nivelsärky, lihassärky
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Hyvin harvinainen	Tiheävirtsaus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Harvinainen	Impotenssi / seksuaaliset toimintahäiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Perifeerinen edeema Väsymys Yliherkkyysreaktiot, kuten angioedeema, kuume

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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

### Hoito

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

Jos potilaalla ilmenee voimakasta verenpaineen laskua, on hänelle annettava oireenmukaista hoitoa.

Potilas asetetaan makuuasentoon jalat kohotettuina. Mikäli samalla esiintyy bradykardiaa, annetaan 0,5 - 1 mg atropiinia laskimoon. Jos nämä toimenpiteet eivät riitä, on plasmatilavuutta lisättävä esim. glukoosi-, fysiologisella keittosuola- tai dekstraani-infuusiolla. Jos tämäkään ei riitä, voi potilaalle antaa sympatomimeettisiä lääkeaineita, 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 kalsiumin estäjä. Se laskee valtimoverenpainetta systeemistä verisuonivastusta alentamalla. Koska felodipiini vaikuttaa selektiivisesti arteriolien sileään lihaksistoon, sillä ei terapeuttisina annoksina ole suoraa vaikutusta sydämen supistumisvireyteen tai johtumiseen. Felodipiinin käyttöön ei liity ortostaattista hypotoniaa, koska se ei vaikuta laskimoiden sileään lihaksistoon eikä adrenergiseen vasomotoriseen säätelyyn.

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Felodipiini on tehokas kaikenasteisen hypertension hoidossa. Sitä voidaan käyttää yksin tai yhdessä muiden

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

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

Felodipiini parantaa rasituksenkestokykyä 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 kokonaisääreisvastuksen 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 pienimmän/maksimaalisen verenpaineen laskun (trough/peak) suhde on tavallisesti reilusti 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 olemassa olevan hypertrofian väheneminen.

#### *Munuaisvaikutukset*

Felodipiinilla on natriureettinen ja diureettinen vaikutus johtuen vähentyneestä suodattuneen natriumin takaisinimeytymisestä tubuluksissa. Felodipiini ei vaikuta päivittäiseen kaliumin erittymiseen. Felodipiini vähentää munuaisverisuonten virtausvastusta. Felodipiini ei vaikuta albumiinin erittymiseen virtsaan.

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

#### Kliininen teho

HOT-tutkimuksessa (Hypertension Optimal Treatment) selvitettiin diastolisen verenpaineen tavoitearvojen ( $\leq 90$  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 iältään 50 - 80-vuotiasta verenpainepotilasta (diastolinen paine 100-115 mmHg) seurattiin keskimäärin 3,8 vuoden ajan (vaihteluväli: 3,3 - 4,9). Felodipiinia käytettiin joko yksinään tai yhdessä beeta-salpaajan ja/tai ACE:n estäjän ja/tai diureetin kanssa. Tutkimuksessa osoitettiin hyödyt systolisen paineen alentamisesta aina 139:ään mmHg ja diastolisen vastaavasti aina 83:een mmHg saakka.

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

#### Pediatriset potilaat

Felodipiinin käytöstä kliinisissä tutkimuksissa lapsipotilailla, joilla on korkea verenpaine, on vain vähän kokemusta. Kerran päivässä annettua 2,5 mg (n = 33), 5 mg (n = 33) ja 10 mg (n = 31) felodipiinia verrattiin

lumelääkkeeseen (n = 35) satunnaistetussa, 3 viikkoa kestäneessä rinnakkaisryhmillä tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 6-16-vuotiaita primaarista hypertensiota sairastavia lapsia. Tutkimuksessa ei onnistuttu osoittamaan felodipiinin tehoa verenpaineen alentamisessa 6-16-vuotiailla lapsilla (ks. kohta 4.2).

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

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

### Eliminaatio

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

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

### Pediatriset potilaat

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

### Lisääntymistoksisuus

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

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

lisääntymistutkimuksessa havaittiin varpaiden kärkiluiden virheasentoja.

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

2,5 mg tabl:

*Tabletin ydin:*

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Povidoni K25

Propyyiligallaatti

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*

Talkki

Hypromelloosi

Propyleeniglykoli

Keltainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

5 mg ja 10 mg tabl:

*Tabletin ydin:*

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Povidoni K25

Propyyiligallaatti

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*

Talkki

Propyleeniglykoli

Hypromelloosi

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

*PVC/PVDC-alumiini-läpipainopakkaukset*

4 vuotta



*HDPE-purkki*  
2,5 mg: 3 vuotta

5 ja 10 mg:  
100 depottabletin pakkaus: 3 vuotta  
250 depottabletin pakkaus: 2 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

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

PVC/PVDC-alumiini-läpipainopakkaukset

*2,5 mg tabl:*

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

*5 mg ja 10 mg tabl:*

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

HDPE-purkki

Pakkauskoot: 100 ja 250 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89070 Ulm  
Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

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

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

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.3.2020

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Felodipin ratiopharm<sup>®</sup> 2,5 mg depottabletter  
Felodipin ratiopharm<sup>®</sup> 5 mg depottabletter  
Felodipin ratiopharm<sup>®</sup> 10 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### 2,5 mg:

Varje tablett innehåller 2,5 mg felodipin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 25,2 mg laktosmonohydrat.

### 5 mg:

Varje tablett innehåller 5 mg felodipin.

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

### 10 mg:

Varje tablett innehåller 10 mg felodipin.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

2,5 mg: Rund, bikonvex, gul filmdragerad depottablett.

5 mg: Rund, bikonvex, ljusrosa filmdragerad depottablett.

10 mg: Rund, bikonvex, rödbrun filmdragerad depottablett.

## 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 på behandlingen kan doseringen i lämpliga fall sänkas till 2,5 mg eller höjas till 10 mg en gång dagligen. Vid behov kan något annat blodtryckssänkande läkemedel läggas till. Vanlig underhållsdos är 5 mg en gång dagligen.

##### *Angina pectoris*

Dosen ska justeras individuellt. Startdosen är 5 mg en gång dagligen, vilken vid behov kan ökas till 10 mg en gång dagligen.

### *Äldre patienter*

Initial behandling med lägsta tillgängliga dos bör övervägas.

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Plasmakoncentrationerna av felodipin kan vara högre än vanligt hos patienter med nedsatt leverfunktion, och de kan därför svara på behandling med lägre doser (se avsnitt 4.4).

### *Pediatrisk population*

Det finns endast begränsad erfarenhet från 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 på. Tabletterna kan tas utan föda eller efter en lättare måltid med lågt fett- och kolhydratinnehåll.

## **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 signifikant hypotension 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 tydligt 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/periodontit. Svullnaden kan undvikas eller hävas genom noggrann munhygien.

Felodipin ratiopharm innehåller laktos. 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

Ämnen som hämmar eller inducerar cytokrom P450 3A4 kan påverka plasmanivån av felodipin.

#### *Interaktioner som leder till ökad plasmakoncentration av felodipin*

CYP3A4-enzymhämmare har visat sig orsaka en ökning i plasmakoncentration av felodipin. Vid samtidig administrering av felodipin och den kraftiga CYP3A4-hämmaren itrakonazol ökade  $C_{max}$  och AUC för felodipin med 8 gånger respektive 6 gånger. Vid samtidig administrering av felodipin och erytromycin ökade  $C_{max}$  och AUC för felodipin med 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 på sådana ämnen:

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

Felodipintabletter får inte tas tillsammans med grapefruktjuice.

#### *Interaktioner som leder till minskad plasmakoncentration av felodipin*

Inducerare av enzymsystemet P450 3A4 har visat sig orsaka en minskning av plasmakoncentrationen av felodipin. Vid samtidig administrering av felodipin och karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital sjönk  $C_{max}$  och AUC för felodipin med 82 % respektive 96 %. En kombination med starka CYP3A4-inducerare 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-induceraren övervägas.

Exempel på sådana ämnen:

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

#### Ytterligare interaktioner

Takrolimus: Felodipin kan öka koncentrationen av takrolimus i blodet. Vid samtidig administrering bör serumkoncentrationen av takrolimus följas och takrolimusdosen justeras vid behov.

Ciklosporin: Felodipin påverkar inte plasmakoncentrationen av ciklosporin.

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

### Graviditet

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

### Amning

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

## Fertilitet

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

## 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 hudrodnad, huvudvärk, hjärtklappning, yrsel och trötthet. De flesta av dessa biverkningar är dosberoende och förekommer i början av behandlingen eller efter en ökning av dosen. Om sådana biverkningar uppstår, är de oftast övergående och avtar med tiden.

Dosberoende ankelsvullnad kan förekomma hos patienter som behandlas med felodipin. Detta beror på prekapillär vasodilatation och är inte relaterad till någon generell vätskeretention.

Mild gingival förstoring har rapporterats hos patienter med uttalad gingivit/periodontit. Förstoringen kan undvikas eller motverkas genom noggrann tandhygien.

### Sammanfattande tabell över biverkningar

De biverkningar som anges i följande tabell har identifierats i kliniska studier och under uppföljning efter godkännandet för försäljning.

Biverkningsfrekvenserna 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, parestesier
<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 förorsaka en kraftig perifer vasodilatation med uttalad hypotension och i sällsynta fall bradykardi.

### Behandling

Vid behov: aktivt kol och ventrikeltömning, om detta kan ske inom en timme efter intaget.

Om allvarig hypotension inträffar, ska symptomatisk behandling sättas in.

Patienten ska läggas ner på rygg med benen högt. Vid åtföljande bradykardi bör 0,5 - 1 mg atropin ges intravenöst. Om detta inte är tillräckligt, ska plasmavolymen ökas genom infusion av t.ex. glukos, fysiologisk koksaltlösning eller dextran. Om tidigare nämnda åtgärder är otillräckliga, kan sympatomimetika med huvudsaklig effekt på  $\alpha_1$ -adrenoceptorerna administreras.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonist/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 arteriolerna 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 kranskärnen minskar och genomblödningen i kranskärnen samt syretillförseln till myokardiet ökar, tack vare att felodipin åstadkommer dilatation av både epikardiella artärer

och arterioler. Det lägre systemiska blodtrycket orsakat av felodipin leder till lägre vänsterkammar-afterload och minskat syrebehov i myokardiet.

Felodipin ökar arbetsförmågan och minskar antalet attacker hos patienter med stabil ansträngningsutlöst *angina pectoris*. 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 ett sänkt totalt perifert kärlmotstånd, vilket leder till lägre blodtryck. Effekterna är dosberoende. Blodtryckssänkningen är vanligen märkbar två timmar efter den första perorala dosen och den varar i minst 24 timmar. Kvoten för dal/topp-värde (through/peak) ligger vanligen rejält 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 dess atrioventrikulära överledning eller refraktärtid.

En blodtryckssänkande behandling med felodipin ger signifikant regress av befintlig vänsterkammarhypertrofi.

#### *Renala effekter*

Felodipin har natriuretisk och diuretisk effekt till följd av en 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 (diastoliskt blodtryck: 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 det systoliska och diastoliska blodtrycket 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 en lika god förebyggande effekt på kardiovaskulär mortalitet och morbiditet som andra ofta använda blodtryckssänkande medel, d.v.s. ACE-hämmare, betablockerare och diuretika.

#### Pediatrik population

Det finns endast begränsad erfarenhet från kliniska prövningar av behandling med felodipin hos pediatrika patienter med hypertoni. I en randomiserad dubbelblind studie under tre veckor med parallella grupper av barn i åldern 6 - 16 år med primär hypertoni, studerades effekten mot hypertoni av felodipin 2,5 mg (n = 33), 5 mg (n = 33) och 10 mg (n = 31) en gång per dag jämfört med placebo (n = 35). Studien kunde inte påvisa någon blodtryckssänkande effekt av felodipin hos barn mellan 6 och 16 år (se avsnitt 4.2).

Långtidseffekter av felodipin på tillväxt, pubertet eller generell utveckling har inte studerats. Långtidseffekten av behandling mot hypertoni under barndomen för att reducera kardiovaskulär morbiditet eller mortalitet i vuxen ålder har heller inte fastställts.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Felodipin som administreras i form av depottabletter absorberas fullständigt ur magtarmkanalen. Den systemiska biotillgängligheten för felodipin är cirka 15 % och den är oberoende av dosen inom det terapeutiska dosintervallet. Depottabletterna ger en förlängd absorptionsfas, vilket 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. Distributionsvolymen vid steady state är 10 l/kg.

### Metabolism

Felodipin genomgår en omfattande metabolism i levern via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtliga identifierade metaboliter är inaktiva. Felodipin är ett läkemedel med hög renal clearance, och den genomsnittliga blodclearancen är 1 200 ml/min. Ingen signifikant ackumulering sker under långtidsbehandling.

Äldre patienter och patienter med nedsatt leverfunktion har i medeltal högre plasmakoncentrationer av felodipin än yngre patienter. Felodipins farmakokinetik 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

Vid en farmakokinetisk studie med singeldos (felodipin i form av depotpreparat på 5 mg) på ett begränsat antal barn i åldern 6 - 16 år (n = 12) påvisades inget tydligt samband mellan ålder och AUC,  $C_{max}$  eller halveringstid av felodipin.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Reproduktionstoxicitet

I en studie av fertilitet och allmän reproduktionsförmåga hos råttor som behandlats med felodipin, sågs utdragen förlossning, med svåra förlossningar, ökad fosterdöd och tidig postnatal död i de grupper som fick medelhöga och höga felodipindoser. 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

#### 2,5 mg tabl.

##### *Tablettkärna:*

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Povidon K25

Propylgallat (Ph.Eur.)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

##### *Filmdragering:*

Talk

Hypromellos

Propylenglykol

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

#### 5 mg och 10 mg tabl.

##### *Tablettkärna:*

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Povidon K25

Propylgallat (Ph.Eur.)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

##### *Filmdragering:*

Talk

Propylenglykol

Hypromellos

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

#### *PVC/PVDC-aluminiumblister*

4 år

#### *HDPE-burk*

2,5 mg: 3 år

5 mg och 10 mg:

Förpackning för 100 depottabletter: 3 år

Förpackning for 250 deottabletter: 2 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC-aluminiumblister

*2,5 mg tabl.*

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 28, 30, 50, 100 och 100 x 1 depottabletter.

*5 mg och 10 mg tabl.*

Förpackningsstorlekar: 20, 28, 30, 30 x 1, 50, 50 x 1, 98, 100, 100 x 1 och 250 depottabletter.

HDPE-burk

Förpackningsstorlekar: 100 och 250 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89070 Ulm  
Tyskland

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

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

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

Datum för det första godkännandet: 19.4.2006 (2,5 mg), 26.8.2003 (5 mg och 10 mg)

Datum för den senaste förnyelsen: 28.10.2013

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

19.3.2020