

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Plendil 2,5 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Plendil 5 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Plendil 10 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg φελοδιπίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 28 mg λακτόζης και 2,5 mg πολυαιθυλενο γλυκερόλης υδροξυστεατικό εστέρα.

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg φελοδιπίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 28 mg λακτόζης και 5 mg πολυαιθυλενο γλυκερόλης υδροξυστεατικό εστέρα.

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg φελοδιπίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 28 mg λακτόζης και 10 mg πολυαιθυλενο γλυκερόλης υδροξυστεατικό εστέρα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Το δισκίο είναι κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, χαραγμένο στη μία μεριά με A/FL και στην άλλη με το στοιχείο 2.5, με διάμετρο 8,5 mm.

Το δισκίο είναι ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, χαραγμένο στη μία μεριά με A/Fm και στην άλλη με το στοιχείο 5, με διάμετρο 9 mm.

Το δισκίο είναι καφεκόκκινου χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο, χαραγμένο στη μία μεριά με A/FE και στην άλλη με το στοιχείο 10, με διάμετρο 9 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση

Σταθερή στηθάγχη

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Υπέρταση

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με 5 mg μια φορά την ημέρα. Ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς, η δοσολογία μπορεί, όπου εφαρμόζεται, να μειωθεί σε 2,5 mg ή να αυξηθεί σε 10 mg ημερησίως. Αν είναι ανάγκη, μπορεί να προστεθεί ένας άλλος αντιυπερτασικός παράγοντας. Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 5 mg μια φορά την ημέρα.

Στηθάγχη

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει με 5 mg μια φορά την ημέρα και εφόσον κριθεί αναγκαίο, να αυξηθεί σε 10 mg μια φορά την ημέρα.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αρχική θεραπεία με τη χαμηλότερη δυνατή δόση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις φελοδιπίνης στο πλάσμα και να ανταποκρίνονται σε χαμηλότερες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από κλινικές δοκιμές με τη χρήση της φελοδιπίνης σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται το πρωί και να καταπίνονται με νερό. Προκειμένου να διατηρηθούν οι ιδιότητες παρατεταμένης αποδέσμευσης, τα δισκία δεν πρέπει να τεμαχίζονται, να θρυμματίζονται ή να μασώνται. Τα δισκία μπορούν να χορηγούνται χωρίς τροφή ή μετά από ένα ελαφρύ γεύμα που δεν είναι πλούσιο σε λιπαρές ουσίες ή υδατάνθρακες.

4.3 Αντενδείξεις

- Κύηση
- Υπερευαισθησία στη φελοδιπίνη, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια
- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Ασταθής στηθάγχη
- Αιμοδυναμικά σημαντική στένωση του βαλβιδικού στομίου
- Απόφραξη της δυναμικής καρδιακής εκροής

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φελοδιπίνης στη θεραπεία της κακοήθους υπέρτασης δεν έχει μελετηθεί.

Η φελοδιπίνη μπορεί να προκαλέσει σημαντική υπόταση με επακόλουθη ταχυκαρδία. Σε ευαίσθητους ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Η φελοδιπίνη αποβάλλεται από το ήπαρ. Κατά συνέπεια, αναμένονται υψηλότερες θεραπευτικές συγκεντρώσεις και απόκριση σε ασθενείς με σαφώς μειωμένη ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που επάγουν ισχυρά ή αναστέλλουν τα CYP3 A4 ένζυμα οδηγεί σε εκτεταμένη μείωση ή αύξηση των επιπέδων της φελοδιπίνης στο πλάσμα, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, τέτοιοι συνδυασμοί πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Plendil περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το Plendil περιέχει κικέλαιο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει στομαχική διαταραχή και διάρροια.

Ήπια υπερπλασία των ούλων έχει αναφερθεί σε ασθενείς με εμφανή ουλίτιδα/περιοδοντίτιδα. Αυτή η υπερπλασία μπορεί να αποφευχθεί ή να αντιστραφεί με προσεκτική στοματική υγιεινή.

Περιεκτικότητα Νατρίου: Το Plendil περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η φελοδιπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4). Η ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών που παρεμβαίνουν στο ενζυμικό σύστημα CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της φελοδιπίνης στο πλάσμα.

Ενζυμικές αλληλεπιδράσεις

Ενζυμικοί αναστολείς και ενζυμικοί επαγωγείς του ισοενζύμου 3A4 του κυτοχρώματος P450 μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της φελοδιπίνης στο πλάσμα.

Αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα φελοδιπίνης στο πλάσμα

Οι αναστολείς ενζύμων του CYP3A4 έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν αύξηση στα επίπεδα της φελοδιπίνης στο πλάσμα. Η C_{max} και η AUC της φελοδιπίνης αυξήθηκαν κατά οκτώ και έξι φορές, αντίστοιχα, όταν η φελοδιπίνη συγχωρηγήθηκε με ιτρακοναζόλη, ισχυρό αναστολέα του CYP3A4. Όταν η φελοδιπίνη και η ερυθρομυκίνη συγχωρηγήθηκαν, η C_{max} και η AUC της φελοδιπίνης αυξήθηκαν κατά περίπου 2,5 φορές. Η σιμετιδίνη αύξησε τη C_{max} και την AUC της φελοδιπίνης περίπου κατά 55%. Ο συνδυασμός με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται.

Σε περίπτωση κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω αυξημένης έκθεσης στη φελοδιπίνη, όταν συνδυάζεται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, η προσαρμογή της δόσης της φελοδιπίνης και/ή διακοπή της χορήγησης του αναστολέα του CYP3A4 πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη.

Παραδείγματα:

- Σιμετιδίνη
- Ερυθρομυκίνη
- Ιτρακοναζόλη
- Κετοκοναζόλη
- Άντι-HIV/αναστολείς πρωτεασών (π.χ. ριτοναβίρη)
- Ορισμένα φλαβονοειδή που περιέχονται στον χυμό γκρέιπφρουτ

Τα δισκία φελοδιπίνης δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

Αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε μειωμένες συγκεντρώσεις φελοδιπίνης στο πλάσμα

Οι επαγωγείς των ενζύμων του συστήματος του κυτοχρώματος P450 3A4 μπορεί να προκαλέσουν μείωση των συγκεντρώσεων της φελοδιπίνης στο πλάσμα. Όταν η φελοδιπίνη συγχωρηγήθηκε με καρβαμαζεπίνη, φαινοτοϊνή ή φαινοβαρβιτάλη, η C_{max} και η AUC της φελοδιπίνης μειώθηκαν κατά 82% και 96%, αντίστοιχα. Ο συνδυασμός με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται.

Σε περίπτωση έλλειψης επάρκειας λόγω μειωμένης έκθεσης στη φελοδιπίνη, όταν συνδυάζεται με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4, η προσαρμογή στη δόση της φελοδιπίνης και/ή διακοπή της χορήγησης του επαγωγέα του CYP3A4 πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη.

Παραδείγματα:

- Φαινυτοΐνη
- Καρβαμαζεπίνη
- Ριφαμπικίνη
- Βαρβιτουρικά
- Εφαβιρένζη
- Νεβιραπίνη
- Hypericum perforatum (βότανο του St. John)

Πρόσθετες αλληλεπιδράσεις

Τακρόλιμους: Η φελοδιπίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του τακρόλιμους. Όταν συγχορηγούνται, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του τακρόλιμους στο πλάσμα και πιθανόν να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους.

Κυκλοσπορίνη: Η φελοδιπίνη δεν επηρεάζει τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η φελοδιπίνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την εγκυμοσύνη. Σε μη κλινικές μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου, οι οποίες θεωρήθηκαν ότι αποδίδονται στη φαρμακολογική δράση της φελοδιπίνης.

Θηλασμός

Η φελοδιπίνη ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα, και εξαιτίας ανεπάρκειας των δεδομένων σχετικά με την δυναμική επίδραση στο βρέφος, η θεραπεία δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της φελοδιπίνης στη γονιμότητα των ασθενών. Σε μία μη κλινική μελέτη αναπαραγωγής σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3), παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου, αλλά καμία επίδραση στη γονιμότητα σε επίπεδα δόσεων που προσέγγιζαν τις θεραπευτικές δόσεις.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φελοδιπίνη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φελοδιπίνη πάσχουν από κεφαλαλγίες, ναυτία, ζάλη ή κόπωση, και η ικανότητά τους προς αντίδραση μπορεί να διαταραχθεί. Προσοχή συνιστάται ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η φελοδιπίνη μπορεί να προκαλέσει έξαψη, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, ζάλη και κόπωση. Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις είναι δοσοεξαρτώμενες και εμφανίζονται κατά την έναρξη της θεραπείας ή μετά από αύξηση της δόσης. Εάν εμφανιστούν τέτοιες αντιδράσεις, είναι συνήθως παροδικές και μειώνονται με το χρόνο.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φελοδιπίνη μπορεί να προκληθεί δόσοεξαρτώμενο οίδημα στους αστραγάλους. Αυτό προκύπτει από αγγειοδιαστολή των προτριχοειδών και δεν συνδέεται με καμία γενικευμένη κατακράτηση υγρών.

Έχει αναφερθεί ελαφρά υπερπλασία των ούλων σε ασθενείς με ουλίτιδα ή περιοδοντίτιδα σοβαρής μορφής. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί ή να αναστραφεί με προσεκτική οδοντική υγιεινή.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω έχουν ταυτοποιηθεί από κλινικές μελέτες και από μελέτες παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία.

Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι ορισμοί συχνότητας:

Πολύ συχνές $\geq 1/10$

Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$

Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$

Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$

Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Συχνές Όχι συχνές	Κεφαλαλγία Ζάλη, παραισθησία
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i>	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία, Αίσθημα παλμών
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	Έξαψη Υπόταση Συγκοπή
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Όχι συχνές Σπάνιες Πολύ σπάνιες	Ναυτία, κοιλιακό άλγος Έμετος Υπερπλασία των ούλων, Ουλίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	Πολύ σπάνιες	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	Όχι συχνές Σπάνιες Πολύ σπάνιες	Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	Σπάνιες	Αρθραλγία, μυαλγία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	Πολύ σπάνιες	Συχνουρία
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	Σπάνιες	Ανικανότητα/σεξουαλική δυσλειτουργία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Πολύ συχνές Όχι συχνές Πολύ σπάνιες	Περιφερικό οίδημα Κόπωση Αντιδράσεις υπερευαισθησίας π.χ., αγγειο-οίδημα, πυρετός

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή με έντονη υπόταση και μερικές φορές βραδυκαρδία.

Αντιμετώπιση

Εάν δικαιολογείται: Ενεργός άνθρακας, ή πλύση στομάχου εάν εκτελείται εντός μίας ώρας από την κατάποση.

Αν εμφανιστεί σοβαρή υπόταση, πρέπει να χορηγηθεί συμπτωματική θεραπεία.

Ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με τα πόδια σηκωμένα. Σε περίπτωση συνοδού βραδυκαρδίας, πρέπει να χορηγηθούν 0,5-1,0 mg ενδοφλεβίως ατροπίνη. Εάν αυτό δεν είναι αρκετό, ο όγκος του πλάσματος πρέπει να αυξάνεται με έγχυση π.χ. γλυκόζης, ορού, ή δεξτράνης.

Τα συμπαθομιμητικά φάρμακα με υπερισχύουσα δράση στους α₁-αδρενεργικούς υποδοχείς μπορούν να χορηγηθούν, εφόσον τα προαναφερθέντα μέτρα δεν επαρκούν.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, Παράγωγα διϋδροπυριδίνης, κωδικός ATC: C08CA02.

Μηχανισμός δράσης

Η φελοδιπίνη είναι ένας αγγειοεκλεκτικός ανταγωνιστής ασβεστίου, ο οποίος μειώνει την αρτηριακή πίεση με το να μειώνει τη συστηματική αγγειακή αντίσταση. Λόγω του υψηλού βαθμού εκλεκτικότητας για τις λείες μυϊκές ίνες των αρτηριολίων, η φελοδιπίνη σε θεραπευτικές δόσεις δεν έχει άμεση δράση είτε στην καρδιακή συσταλτικότητα είτε στην καρδιακή αγωγιμότητα. Λόγω του ότι δεν υπάρχει καμία επίδραση στους λείους μυς των φλεβικών τοιχωμάτων ή στον αδρενεργικό αγγειοκινητικό έλεγχο, η φελοδιπίνη δε συνδέεται με ορθοστατική υπόταση.

Η φελοδιπίνη διαθέτει μία ήπια νατριουρητική/ διουρητική δράση και επομένως δεν παρατηρείται κατακράτηση υγρών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φελοδιπίνη είναι αποτελεσματική σε όλες τους βαθμούς υπέρτασης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, π.χ. β-αδρενεργικοί αποκλειστές, διουρητικά ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, προκειμένου να επιτευχθεί υψηλή αντιυπερτασική δράση. Η φελοδιπίνη μειώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση και μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί σε μεμονωμένη συστολική υπέρταση.

Η φελοδιπίνη διαθέτει αντιστηθαγγχικές και αντισυχαιμικές δράσεις, λόγω βελτίωσης του ισοζυγίου προσφοράς / απαιτήσεων σε οξυγόνο, του μυοκαρδίου. Οι αντιστάσεις των στεφανιαίων

ελαττώνονται, ενώ η αιματική ροή δια των στεφανιαίων, όπως και η προσφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο αυξάνονται, λόγω διαστολής των επικαρδιακών αρτηριών και αρτηριολίων. Η ελάττωση εξάλλου της συστηματικής αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από τη φελοδιπίνη, προκαλεί ελάττωση του μεταφορτίου και των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

Η φελοδιπίνη βελτιώνει την ανοχή στην κόπωση και μειώνει τις στηθαγγικές προσβολές σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη προσπάθειας. Η φελοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με β-αδρενεργικούς αποκλειστές σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη.

Αιμοδυναμικές επιδράσεις

Η πρωταρχική αιμοδυναμική επίδραση της φελοδιπίνης είναι μία μείωση της συνολικής περιφερικής αγγειακής αντίστασης, που οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής πίεσης. Αυτές οι επιδράσεις είναι δοσο-εξαρτώμενες. Γενικά, παρατηρείται μία μείωση στην αρτηριακή πίεση δύο ώρες μετά τη λήψη της πρώτης δόσης από του στόματος και η οποία διαρκεί για τουλάχιστον 24 ώρες και ο λόγος της ελάχιστης προς τη μέγιστη τιμή αντιυπερτασικής δράσης είναι συνήθως σαφώς πάνω από 50%.

Οι συγκεντρώσεις της φελοδιπίνης στο πλάσμα συσχετίζονται θετικά με τη μείωση της συνολικής περιφερικής αντίστασης και της αρτηριακής πίεσης.

Καρδιακές επιδράσεις

Η φελοδιπίνη σε θεραπευτικές δόσεις δεν έχει καμία επίδραση είτε στην καρδιακή συσταλτικότητα είτε στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα και ανθεκτικότητα.

Η αντιυπερτασική αγωγή με φελοδιπίνη συνδέεται με σημαντική επιδείνωση προϋπάρχουσας αριστερής κοιλιακής υπερτροφίας.

Δράσεις στους νεφρούς

Η φελοδιπίνη έχει νατριουρητική και διουρητική δράση λόγω μειωμένης σωληναριακής επαναρόφησης του φιλτραρισμένου νατρίου. Η φελοδιπίνη δεν επηρεάζει την ημερήσια αποβολή του καλίου. Η φελοδιπίνη ελαττώνει τη νεφρική αγγειακή αντίσταση. Η φελοδιπίνη δεν επηρεάζει την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα.

Σε ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση νεφρού και λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, η φελοδιπίνη μειώνει την αρτηριακή πίεση και βελτιώνει τόσο τη νεφρική ροή του αίματος όσο και τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η φελοδιπίνη ενδέχεται επίσης να βελτιώνει πρώιμως τη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος.

Κλινική επάρκεια

Στη μελέτη HOT (Hypertension Optimal Treatment), μελετήθηκε η επίδραση σε μείζονος σημασίας καρδιαγγειακά συμβάντα (δηλαδή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας) σε συνδυασμό με συγκεκριμένες τιμές –στόχους διαστολικής πίεσης ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg και ≤ 80 mmHg και επιτευχθείσα τιμή αρτηριακής πίεσης, με τη χρήση της φελοδιπίνης ως αρχική θεραπεία.

Ένα σύνολο 18.790 υπερτασικών ασθενών (ΔΑΠ 100-115 mmHg), ηλικίας 50 έως 80 ετών τέθηκαν υπό παρακολούθηση για μία περίοδο μέσης χρονικής διάρκειας 3.8 ετών (εύρος 3.3-4.9). Η φελοδιπίνη δόθηκε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με έναν β-αποκλειστή, και/ή έναν αναστολέα ΜΕΑ και/ή ένα διουρητικό. Η μελέτη κατέδειξε όφελος ως προς τη μείωση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ στο 139 και 83 mmHg, αντίστοιχα.

Σύμφωνα με τη μελέτη STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study), η οποία πραγματοποιήθηκε σε 6614 ασθενείς, ηλικίας 70-84 ετών, οι ανταγωνιστές του διϋδροπυριδινικού ασβεστίου (φελοδιπίνη και ισραδιπίνη) έχουν επιδείξει την ίδια προληπτική επίδραση στην καρδιαγγειακή αιτιολογία θνησιμότητα και νοσηρότητα με άλλες κατηγορίες φαρμακευτικών

προϊόντων που χρησιμοποιούνται στη συνήθη πράξη- αναστολείς ΜΕΑ, β-αποκλειστές και διουρητικά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από κλινικές δοκιμές σχετικά με τη χρήση της φελοδιπίνης σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς. Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, μελέτη παράλληλων ομάδων, διάρκειας 3 εβδομάδων σε παιδιά ηλικίας 6-16 ετών με πρωτοπαθή υπέρταση, οι αντιυπερτασικές επιδράσεις της εφάπαξ χορηγούμενης φελοδιπίνης των 2,5 mg (n=33), των 5 mg (n=33) και των 10 mg (n=31) συγκρίθηκαν με εικονικό φάρμακο (n=35). Η μελέτη απέτυχε να καταδείξει την αποτελεσματικότητα της φελοδιπίνης στην μείωση της αρτηριακής πίεσης σε παιδιά ηλικίας 6-16 ετών (βλέπε παράγραφο 4.2).

Οι μακροχρόνιες επιδράσεις της φελοδιπίνης στην εφηβεία και στη γενική ανάπτυξη δεν έχουν μελετηθεί. Οι μακροχρόνιες επιδράσεις αντιυπερτασικής αγωγής ως θεραπεία κατά την παιδική ηλικία για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας στην ενήλικη ζωή από καρδιαγγειακά προβλήματα, επίσης δεν έχουν αποδειχθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φελοδιπίνη χορηγείται με τη μορφή δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης από τα οποία απορροφάται πλήρως στον γαστρεντερικό σωλήνα. Η συστηματική διαθεσιμότητα της φελοδιπίνης είναι γύρω στο 15% και είναι ανεξάρτητη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος δόσεων. Τα παρατεταμένα αποδέσμευσης δισκία παράγουν μία παρατεταμένη φάση απορρόφησης της φελοδιπίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ομαλές συγκεντρώσεις φελοδιπίνης στο πλάσμα εντός θεραπευτικού φάσματος επί 24 ώρες. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (t_{max}) επιτυγχάνονται με τις μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης μετά από 3-5 ώρες. Ο ρυθμός αλλά όχι το μέγεθος της απορρόφησης της φελοδιπίνης **αυξάνεται** όταν αυτή λαμβάνεται ταυτόχρονα με φαγητό υψηλής συγκέντρωσης σε λιπαρές ουσίες.

Κατανομή

Η σύνδεση της φελοδιπίνης με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα είναι περίπου 99%. Δεσμεύεται κατά κύριο λόγο στο κλάσμα της λευκοματίνης. Ο όγκος κατανομής είναι 10 l/Kg, σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Βιομετασχηματισμός

Η φελοδιπίνη μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και όλοι οι ταυτοποιημένοι μεταβολίτες της είναι αδρανείς. Η φελοδιπίνη είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν με υψηλό βαθμό κάθαρσης με έναν μέσο ρυθμό κάθαρσης του αίματος 1200 ml/min. Δεν υπάρχει σημαντική συσσώρευση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς και οι ασθενείς με ελαττωμένη ηπατική λειτουργία έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερες συγκεντρώσεις φελοδιπίνης στο πλάσμα από τους νεότερους ασθενείς. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φελοδιπίνης δε μεταβάλλονται σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων και όσων βρίσκονται σε θεραπεία με αιμοκάθαρση.

Αποβολή

Η μέση ημιπερίοδος ζωής της φελοδιπίνης στην τελική φάση είναι περίπου 25 ώρες και σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 5 ημέρες. Δεν υπάρχει κίνδυνος συσσώρευσης κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Περίπου το 70% μίας χορηγηθείσας δόσης απεκκρίνεται με τη μορφή

μεταβολιτών στα ούρα, το υπόλοιπο κλάσμα απεκκρίνεται από τα κόπρανα. Λιγότερο από το 0.5% μίας δόσης ανακτάται αναλλοίωτο στα ούρα.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι ευθέως ανάλογες της δόσης εντός του θεραπευτικού εύρους των 2.5 – 10 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη η οποία έκανε χρήση εφάπαξ δόσης (παρατεταμένη αποδέσμευση 5 mg φελοδιπίνης) σε έναν περιορισμένο αριθμό παιδιών ηλικίας μεταξύ 6 και 16 ετών (n=12) δε διαπιστώθηκε καμία εμφανής συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και AUC, C_{max} ή μέση ημιπερίοδο ζωής της φελοδιπίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μια μελέτη της γονιμότητας και της αναπαραγωγικής, γενικά, ικανότητας, σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με φελοδιπίνη, παρατηρήθηκε παράταση του τοκετού με αποτέλεσμα εργώδη τοκετό, αύξηση των εμβρυϊκών και πρώιμων νεογνικών θανάτων στις ομάδες αρουραίων που έλαβαν μέσες και υψηλές δόσεις της ουσίας. Τα αποτελέσματα αυτά αποδόθηκαν στην ανασταλτική δράση της φελοδιπίνης στη συσπαστικότητα της μήτρας, όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις. Δεν παρατηρήθηκαν διαταραχές της γονιμότητας όταν χορηγήθηκαν στους αρουραίους θεραπευτικές δόσεις φελοδιπίνης.

Αναπαραγωγικές μελέτες σε κουνέλια έδειξαν αναστρέψιμη δοσοεξαρτώμενη υπερπλασία των μαζικών αδένων των μητέρων και δοσοεξαρτώμενες ανωμαλίες των δακτύλων στα έμβρυα. Οι ανωμαλίες στα έμβρυα προκλήθηκαν όταν η φελοδιπίνη χορηγήθηκε κατά το αρχικό στάδιο της ανάπτυξης του εμβρύου (πριν την 15η ημέρα της κύησης). Σε μία μελέτη αναπαραγωγής σε πιθήκους, παρατηρήθηκε μία ανώμαλη θέση της άπω φάλαγγας.

Δεν υπήρχαν άλλα προκλινικά ευρήματα τα οποία να θεωρηθούν άξια ενδιαφέροντος και τα ευρήματα όσον αφορά την αναπαραγωγή θεωρούνται ότι σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση της φελοδιπίνης, όταν αυτή δίδεται σε νορμοτασικά ζώα. Η σχετικότητα αυτών των ευρημάτων για τους ασθενείς που λαμβάνουν φελοδιπίνη είναι άγνωστη. Ωστόσο, δεν έχουν αναφερθεί κλινικές ενδείξεις σχετικά με αλλαγές στις φάλαγγες των δακτύλων εμβρύων και νεογνών τα οποία εκτέθηκαν σε φελοδιπίνη κατά την ενδομήτριο ζωή, βάσει των πληροφοριών που έχουν διατηρηθεί στις εσωτερικές βάσεις δεδομένων γύρω από την ασφάλεια των ασθενών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Υπρομελλόζη 50 mPa·s
Υπρομελλόζη 10000 mPa·s
Ανυδρη λακτόζη
Πολυαιθυλενο γλυκερόλης υδροξυστεατικός εστέρας
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Γαλλικός προπυλεστέρας
Αργίλιο-νάτριο πυριτικό
Νάτριο στεατυλοφομαρικό

Επικάλυψη

Κηρός καρναούβης
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)
Υπρομελλόζη 6 mPa·s
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

[Plendil 5 mg και 10 mg]

Κηρός καρναούβης
Οξείδιο του σιδήρου καφεκόκκινο (E172)
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)
Υπρομελλόζη 6 mPa·s
Πολυαιθυλογλυκόλη 6000
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 2,5 mg (κυψέλη): 2 χρόνια
Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 2,5 mg (φιάλη): 3 χρόνια
Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 5 mg (κυψέλη και φιάλη): 3 χρόνια
Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 10 mg (κυψέλη και φιάλη): 3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο με πώμα από πολυπροπυλένιο
Κυψέλη από PVC/PVDC/Αλουμίνιο

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 2,5 mg

Συσκευασία κυψέλης

20 δισκία (συσκευασία κυψέλης)
28 δισκία (συσκευασία ημερολογιακής κυψέλης)
30 δισκία (συσκευασία κυψέλης)
50 δισκία (συσκευασία μονάδων δόσης)
98 δισκία (συσκευασία ημερολογιακής κυψέλης)
100 δισκία (συσκευασία κυψέλης)

Πλαστική φιάλη

30 δισκία (φιάλη)
100 δισκία (φιάλη)
500 δισκία (φιάλη με μετρητή δόσης)

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 5 mg

Συσκευασία κυψέλης

14 δισκία (συσκευασία ημερολογιακής κυψέλης)
20 δισκία (συσκευασία κυψέλης)
28 δισκία (συσκευασία ημερολογιακής κυψέλης)

30 δισκία (συσκευασία κυψέλης)
50 δισκία (συσκευασία μονάδων δόσης)
90 δισκία (συσκευασία κυψέλης)
98 δισκία (συσκευασία ημερολογιακής κυψέλης)
100 δισκία (συσκευασία κυψέλης)

Πλαστική φιάλη

30 δισκία (φιάλη)
100 δισκία (φιάλη)
500 δισκία (φιάλη με μετρητή δόσης)

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 10 mg

Συσκευασία κυψέλης

14 δισκία (συσκευασία ημερολογιακής κυψέλης)
20 δισκία (συσκευασία κυψέλης)
28 δισκία (συσκευασία ημερολογιακής κυψέλης)
30 δισκία (συσκευασία κυψέλης)
50 δισκία (συσκευασία μονάδων δόσης)
90 δισκία (συσκευασία κυψέλης)
98 δισκία (συσκευασία ημερολογιακής κυψέλης)
100 δισκία (συσκευασία κυψέλης)

Πλαστική φιάλη

30 δισκία (φιάλη)
100 δισκία (φιάλη και φιάλη με μετρητή δόσης)
500 δισκία (φιάλη με μετρητή δόσης)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca A.E.,
Αγησιλάου 6-8,
151 23 Μαρούσι

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8492 / 06-02-2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09-04-1996 (2,5 mg), 18-04-1991 (5 mg & 10 mg)
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

15 Νοεμβρίου 2021

Λεπτομερής πληροφόρηση για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμη στον δικτυακό τόπο {όνομα του Κράτους Μέλους/Οργανισμού}