

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plendil, 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Plendil, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5 mg felodypiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 28 mg laktozy oraz 5 mg hydroksystearynianu makroglicerolu.

Każda tabletki zawiera 10 mg felodypiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 28 mg laktozy oraz 10 mg hydroksystearynianu makroglicerolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki 5 mg: różowa, okrągła, dwuwypukła tabletki o średnicy 9 mm, z oznaczeniem A/Fm po jednej stronie i 5 po drugiej.

Tabletki 10 mg: czerwawobrazowa, okrągła, dwuwypukła tabletki o średnicy 9 mm, z oznaczeniem A/FE po jednej stronie i 10 po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.

Dusznicia bolesna stabilna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Dawkę należy dostosować indywidualnie. Leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg raz na dobę. W zależności od reakcji pacjenta na leczenie, dawkę można zmniejszyć do 2,5 mg lub zwiększyć do 10 mg raz na dobę. W razie potrzeby można dodać inny lek przeciwnadciśnieniowy. Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi 5 mg raz na dobę.

Dusznicia bolesna

Dawkę należy dostosować indywidualnie. Leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg raz na dobę i w razie potrzeby, zwiększyć dawkę do 10 mg raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od najmniejszej dostępnej dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększone stężenie felodypiny w osoczu i stosowanie mniejszych dawek może być wystarczające (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Doświadczenie kliniczne ze stosowania felodypiny u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym jest ograniczone (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki należy zażywać rano, połykać, popijając wodą. W celu zachowania właściwości polegających na przedłużonym uwalnianiu substancji czynnej tabletek nie wolno dzielić, kruszyć ani żuć. Tabletki można zażywać bez posiłku lub po lekkim posiłku o małej zawartości tłuszczów i węglowodanów.

4.3 Przeciwwskazania

- Cięża
- Nadwrażliwość na felodypinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Niewyrównana niewydolność serca
- Ostra faza zawału mięśnia sercowego
- Dusznica bolesna niestabilna
- Hemodynamicznie istotne zwężenie zastawek serca
- Dynamiczne zwężenie drogi odpływu krwi z serca

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie prowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania felodypiny w nagłych przypadkach nadciśnienia tętniczego.

Felodypina może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze z następczą tachykardią. U podatnych pacjentów może to prowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego.

Felodypina jest eliminowana przez wątrobę. W związku z tym u pacjentów z wyraźnym zaburzeniem czynności wątroby można oczekiwać większych stężeń terapeutycznych i silniejszej reakcji na lek (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie leków będących silnymi induktorami lub inhibitorami CYP3A4 powoduje odpowiednio znaczne zmniejszenie lub zwiększenie stężenia felodypiny w osoczu krwi. W związku z tym, należy unikać takich skojarzeń (patrz punkt 4.5).

Plendil zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Plendil zawiera olej rycynowy, który może powodować niestrawność i biegunkę.

U pacjentów z zaawansowanym zapaleniem dziąseł i (lub) zapaleniem przyzębia zgłaszano występowanie łagodnego powiększenia dziąseł. Takiego powiększenia dziąseł można uniknąć lub doprowadzić do jego ustąpienia przez dokładne przestrzeganie zasad higieny jamy ustnej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Felodypina jest metabolizowana w wątrobie przez cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4). Równoczesne podawanie substancji zakłócających aktywność układu enzymatycznego CYP 3A4 może wpływać na stężenie felodypiny w osoczu.

Interakcje enzymatyczne

Substancje hamujące oraz indukujące aktywność izoenzymu 3A4 cytochromu P450 mogą wpływać na stężenie felodypiny w osoczu.

Interakcje prowadzące do zwiększenia stężenia felodypiny w osoczu

Wykazano, że inhibitory układu enzymatycznego CYP3A4 powodują zwiększenie stężenia felodypiny w osoczu. Podczas podawania felodypiny jednocześnie z itrakonazolem, który jest silnym inhibitorem CYP3A4, wartości C_{max} oraz AUC felodypiny ulegały odpowiednio 8-krotnemu oraz 6-krotnemu zwiększeniu. Podczas jednoczesnego podawania felodypiny i erytromycyny wartości C_{max} oraz AUC felodypiny zwiększały się około 2,5-krotnie. Cymetydyna zwiększała wartości C_{max} oraz AUC felodypiny o około 55%. Należy unikać jednoczesnego stosowania felodypiny i silnych inhibitorów CYP3A4.

W przypadku wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych spowodowanych zwiększoną ekspozycją na felodypinę podczas skojarzonego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki felodypiny i (lub) przerwanie stosowania inhibitora CYP3A4.

Przykłady to:

- Cymetydyna
- Erytromycyna
- Itrakonazol
- Ketokonazol
- Leki przeciwko wirusowi HIV, inhibitory proteazy (np. rytonawir)
- Niektóre flawonoidy obecne w soku grejpfrutowym

Tabletek zawierających felodypinę nie należy przyjmować jednocześnie z sokiem grejpfrutowym.

Interakcje prowadzące do zmniejszenia stężenia felodypiny w osoczu

Wykazano, że induktory układu enzymatycznego CYP3A4 powodują zmniejszenie stężenia felodypiny w osoczu. Gdy felodypina była stosowana jednocześnie z karbamazepiną, fenytoiną lub fenobarbitem, wartości C_{max} oraz AUC felodypiny były zmniejszone odpowiednio o 82% oraz 96%. Należy unikać jednoczesnego stosowania felodypiny i silnych induktorów CYP3A4.

W przypadku braku skuteczności leczenia ze względu na zmniejszenie ekspozycji na felodypinę podczas jej stosowania jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A4, należy rozważyć zwiększenie dawki felodypiny i (lub) przerwanie stosowania induktora CYP3A4.

Przykłady to:

- Fenytoina
- Karbamazepina
- Ryfampicyna
- Barbiturany
- Efavirenz
- Newirapina
- Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Pozostałe interakcje

Takrolimus: Felodypina może zwiększać stężenie takrolimusu. Podczas jednoczesnego stosowania należy monitorować stężenie takrolimusu w surowicy i może być konieczne dostosowanie dawki takrolimusu.

Cyklosporyna: Felodypina nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować felodypiny w czasie ciąży. W nieklinicznych badaniach toksycznego wpływu na rozród obserwowano zaburzenia rozwoju płodu, które uważa się za wynikające z działania farmakologicznego felodypiny.

Karmienie piersią

Felodypina przenika do mleka kobiecego, a ze względu na niewystarczające dane na temat potencjalnego wpływu na dziecko nie zaleca się leczenia felodypiną w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu felodypiny na płodność u ludzi. W nieklinicznym badaniu dotyczącym rozrodu przeprowadzonym u szczurów (patrz punkt 5.3) obserwowano wpływ produktu na rozwój płodu, lecz nie stwierdzano wpływu na płodność w dawkach zbliżonych do terapeutycznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Felodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli u pacjenta przyjmującego felodypinę wystąpią bóle głowy, nudności, zawroty głowy lub zmęczenie, zdolność reagowania może być zaburzona. Zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Felodypina może powodować zaczerwienienie twarzy, bóle głowy, kołatanie serca, zawroty głowy i zmęczenie. Większość z tych działań niepożądanych zależy od dawki i występuje na początku leczenia bądź po zwiększeniu dawki. Jeśli wystąpią takie działania niepożądane, są one zwykle przemijające, a ich nasilenie zmniejsza się wraz z upływem czasu.

U pacjentów leczonych felodypiną mogą wystąpić zależne od dawki obrzęki w okolicach kostek. Działanie to jest związane z rozszerzeniem tętniczek przedwłośniczkowych i nie jest związane z uogólnionym zatrzymaniem płynów w organizmie.

U pacjentów ze znacznym zapaleniem dziąseł i (lub) zapaleniem przyzębia zgłaszano łagodne powiększenie dziąseł. Rozrostowi dziąseł można zapobiec lub cofnąć zmiany, dzięki stosowaniu właściwej higieny jamy ustnej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej obserwowano podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Stosuje się następujące definicje częstości:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko: <1/10 000

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezja
<i>Zaburzenia serca</i>	Niezbyt często	Częstoskurcz, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	Zaczerwienienie twarzy
	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Rzadko	Omdlenie
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Niezbyt często	Nudności, ból brzucha
	Rzadko	Wymioty
	Bardzo rzadko	Przerost dziąseł, zapalenie dziąseł
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Niezbyt często	Wysypka, świąd skóry
	Rzadko	Pokrzywka
	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość na światło, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Rzadko	Ból stawów, ból mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Bardzo rzadko	Częstomocz
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Rzadko	Impotencja, zaburzenia seksualne
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bardzo często	Obrzęki obwodowe
	Niezbyt często	Uczucie zmęczenia
	Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości, np. obrzęk naczynioruchowy, gorączka

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych ze znacznym niedociśnieniem tętniczym, a czasem bradykardią.

Postępowanie

Jeżeli jest to uzasadnione: należy podać węgiel aktywny; należy wykonać płukanie żołądka, ale tylko przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku.

W przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego należy wprowadzić leczenie objawowe.

Pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach z uniesionymi nogami. W przypadku towarzyszącej bradykardii należy podać dożylnie atropinę w dawce 0,5 do 1 mg. Jeśli nie jest to wystarczające, należy zwiększyć objętość osocza podając we wlewie np. glukozę, sól fizjologiczną lub dekstran. Jeśli powyższe postępowanie nie jest wystarczające, można zastosować leki sympatykomimetyczne wykazujące dominujący wpływ na receptory alfa-1-adrenergiczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści wapnia, pochodne dihydropirydyny;
kod ATC: C08C A02

Mechanizm działania

Felodypina jest antagonistą wapnia o wybiórczym działaniu naczyniowym, który obniża ciśnienie tętnicze krwi poprzez zmniejszenie oporu naczyń obwodowych. Dzięki wysokiej selektywności w stosunku do mięśni gładkich w tętniczkach, felodypina w dawkach terapeutycznych nie ma bezpośredniego wpływu na kurczliwość serca i przewodnictwo elektryczne w obrębie mięśnia sercowego. Ze względu na brak wpływu felodypiny na mięśnie gładkie naczyń żylnych oraz ze względu na brak wpływu na mechanizmy kontroli adrenergicznej, nie wywołuje ona niedociśnienia ortostatycznego.

Felodypina wykazuje łagodne działanie natriuretyczne i (lub) diuretyczne, nie powoduje zatrzymania płynów w organizmie.

Działanie farmakodynamiczne

Felodypina jest skuteczna w leczeniu nadciśnienia tętniczego każdego stopnia. Może być stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, np. lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne, lekami moczopędnymi lub inhibitorami konwertazy angiotensyny, w celu uzyskania zwiększonego działania przeciwnadciśnieniowego. Felodypina zmniejsza zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze i może być stosowana w przypadkach izolowanego nadciśnienia skurczowego.

Felodypina wykazuje działanie przeciwdusznicy oraz przeciwniedokrwienne ze względu na wynikającą z jej stosowania poprawę równowagi między podażą a zapotrzebowaniem na tlen w mięśniu sercowym. W wyniku stosowania felodypiny opór naczyń wieńcowych ulega zmniejszeniu, a wieńcowy przepływ krwi oraz zaopatrzenie mięśnia sercowego w tlen zwiększają się ze względu na rozszerzenie zarówno tętnic nasierdziowych, jak i tętniczek. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi spowodowane przez felodypinę prowadzi do zmniejszenia obciążenia następczego lewej komory serca oraz zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen.

Felodypina poprawia tolerancję wysiłku i zmniejsza napady duszniczy bolesnej u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną wywołowaną wysiłkiem fizycznym. U pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną felodypinę można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne.

Działanie hemodynamiczne

Głównym działaniem hemodynamicznym felodypiny jest zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego, co prowadzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi. Te działania leku są zależne od dawki. Ogólnie, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi jest zauważalne po upływie dwóch

godzin od przyjęcia pierwszej dawki doustnej i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny, a stosunek stężenia minimalnego do maksymalnego jest zwykle znacznie większy niż 50%.

Stężenia felodypiny w osoczu są dodatnio skorelowane ze zmniejszeniem całkowitego oporu obwodowego oraz ciśnienia tętniczego krwi.

Wpływ na serce

Felodypina w dawkach terapeutycznych nie ma wpływu na kurczliwość mięśnia sercowego ani na przewodnictwo przedsionkowo-komorowe lub czas trwania okresu refrakcji.

Z leczeniem przeciwnadciśnieniowym z zastosowaniem felodypiny wiąże się istotna regresja istniejącego uprzednio przerostu lewej komory serca.

Wpływ na nerki

Felodypina ma działanie natriuretyczne i diuretyczne związane ze zmniejszeniem wchłaniania zwrotnego w kanalikach nerkowych sodu filtrowanego w kłębuszkach. Felodypina nie wpływa na dobowe wydalanie potasu. Nerkowy opór naczyniowy zmniejsza się pod wpływem felodypiny. Felodypina nie wpływa na wydalanie albumin z moczem.

U pacjentów po przeszczepie nerki leczonych cyklosporyną felodypina zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi oraz poprawia zarówno nerkowy przepływ krwi, jak i szybkość filtracji kłębuszkowej. Felodypina może również poprawiać czynność przeszczepionej nerki we wczesnym okresie po transplantacji.

Skuteczność kliniczna

W badaniu HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), wpływ felodypiny na główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (tj. ostra faza zawału mięśnia sercowego, udar mózgu oraz zgon z przyczyn krążeniowych) był badany w odniesieniu do docelowych wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg oraz ≤ 80 mmHg oraz osiągniętego ciśnienia tętniczego krwi, w przypadku zastosowania felodypiny jako terapii podstawowej.

Łącznie obserwacją objęto 18790 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (z rozkurczowym ciśnieniem tętniczym krwi w zakresie 100-115 mmHg), w wieku 50-80 lat; średni okres obserwacji wyniósł 3,8 roku (od 3,3 do 4,9). Felodypinę stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z β -adrenolitykiem i (lub) z inhibitorem konwertazy angiotensyny i (lub) z lekiem moczopędnym. Badanie wykazało korzyści polegające na obniżeniu ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego odpowiednio do 139 oraz 83 mmHg.

W badaniu STOP-2 (*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2*), przeprowadzonym z udziałem 6614 pacjentów w wieku od 70 do 84 lat, antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny (felodypina i isradypina) wykazywały taki sam wpływ mający na celu zapobieganie zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych, jak inne powszechnie stosowane grupy leków przeciwnadciśnieniowych, tj. inhibitory konwertazy angiotensyny, β -adrenolityki i leki moczopędne.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie ze stosowaniem felodypiny w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym jest ograniczone. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 3-tygodniowym badaniu klinicznym przeprowadzonym w grupach równoległych u dzieci i młodzieży w wieku 6-16 lat z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym działanie przeciwnadciśnieniowe felodypiny stosowanej raz na dobę w dawkach 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33) oraz 10 mg (n=31) było porównywalne z placebo (n=35). Badanie nie wykazało skuteczności felodypiny w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku 6-16 lat (patrz punkt 4.2).

Nie badano długoterminowego wpływu felodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowej skuteczności terapii przeciwnadciśnieniowej jako leczenia

w wieku dziecięcym mającego na celu zmniejszenie zachorowalności na choroby układu krążenia oraz śmiertelności w wieku dorosłym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Felodypinę podaje się w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i jest ona całkowicie wchłaniana w przewodzie pokarmowym. Ogólnoustrojowa biodostępność felodypiny wynosi około 15% i nie zależy od dawki leku w zakresie dawek terapeutycznych. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu powodują wydłużenie fazy wchłaniania felodypiny. Powoduje to wyrównane stężenia felodypiny w osoczu w zakresie terapeutycznym przez 24 godziny. Po podaniu felodypiny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu maksymalne stężenie w osoczu (t_{max}) jest osiągnięte po 3 do 5 godzinach. Jeśli felodypina jest przyjmowana równocześnie z pokarmem o wysokiej zawartości tłuszczu, **zwiększa** się szybkość, ale nie stopień wchłaniania felodypiny.

Dystrybucja

Felodypina wiąże się z białkami osocza w około 99%. Wiązanie następuje głównie z frakcją albumin. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 10 l/kg.

Metabolizm

Felodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochromu P450 C3A4 (CYP3A4), a wszystkie zidentyfikowane metabolity są nieaktywne. Felodypina jest lekiem o dużym klirensie ze średnim klirensem z krwi wynoszącym 1200 ml/min. Podczas długotrwałego leczenia nie dochodzi do istotnej kumulacji leku w organizmie.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby występują większe przeciętne stężenia felodypiny w osoczu niż u pacjentów młodszych. Parametry farmakokinetyczne felodypiny nie zmieniają się u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w tym u pacjentów leczonych hemodializą.

Eliminacja

Okres półtrwania felodypiny w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 25 godzin, a stan stacjonarny osiągnięty jest po 5 dniach. Nie występuje ryzyko kumulacji leku podczas długotrwałego leczenia. Około 70% podanej dawki leku jest wydalane w postaci metabolitów z moczem; pozostała część jest wydalana z kałem. Mniej niż 0,5% dawki wykrywa się w postaci niezmienionej w moczu.

Liniowość lub nielineowość

Stężenia leku w osoczu są wprost proporcjonalne do dawki w terapeutycznym zakresie dawek od 2,5 do 10 mg.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym z zastosowaniem dawek pojedynczych (felodypina 5 mg, postać o przedłużonym uwalnianiu) przeprowadzonym u niewielkiej liczby dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (n=12) nie stwierdzono wyraźnej zależności między wiekiem a AUC, C_{max} i okresem półtrwania felodypiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na rozrodczość

W badaniu dotyczącym płodności oraz ogólnych zdolności rozrodczych u szczurów, którym podawano felodypinę, w grupach przyjmujących dawki średnie i duże zaobserwowano wydłużenie

porodu powodujące utrudniony poród i zwiększenie liczby zgonów płodów oraz zgonów we wczesnym okresie po urodzeniu. Te działania przypisywano hamującemu wpływowi felodypiny stosowanej w dużych dawkach na kurczliwość macicy. Nie zaobserwowano zaburzeń płodności podczas podawania szczurom dawek leku mieszczących się w zakresie terapeutycznym.

Badania dotyczące wpływu na rozród, przeprowadzone na królikach wykazały zależne od dawki przemijające powiększenie gruczołów mlecznych u osobników rodzicielskich oraz zależne od dawki zaburzenia rozwoju palców u płodów. Nieprawidłowości u płodów występowały, gdy felodypinę podawano we wczesnym okresie rozwoju płodowego (przed 15. dniem ciąży). W badaniu dotyczącym wpływu na rozród, przeprowadzonym u małp zauważono nieprawidłowe ustawienie paliczka(ów) dalszego(ych).

W badaniach przedklinicznych nie stwierdzono występowania żadnych innych niepokojących nieprawidłowości, a zaburzenia dotyczące rozrodu uważa się za związane z działaniem farmakologicznym felodypiny podawanej zwierzętom o prawidłowym ciśnieniu tętniczym. Znaczenie wyników tych badań dla pacjentów przyjmujących felodypinę nie jest znana. Jednakże, na podstawie informacji zgromadzonych w wewnętrznych bazach danych dotyczących bezpieczeństwa pacjentów wiadomo, że nie zgłaszano żadnych przypadków klinicznych zmian paliczków u płodów/novorodków narażonych na działanie felodypiny w życiu płodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza 50 mPa·s
Hypromeloza 10000 mPa·s
Laktoza bezwodna
Makrogoglicerolu hydroksystearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Propylu galusan
Glinu sodu krzemian
Sodu stearylofumaratan

Otoczka tabletki

Wosk Carnauba
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Hypromeloza 6 mPa·s
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu 5 mg (blister i butelka): 3 lata
Tabletki o przedłużonym uwalnianiu 10 mg (blister i butelka): 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE ze standardową nakrętką z polipropylenu
Blister PVC/PVDC/aluminium

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu 5 mg

Blister

14 tabletek (blister z oznaczonymi dniami tygodnia)
20 tabletek (blister)
28 tabletek (blister)
30 tabletek (blister)
50 tabletek (opakowanie podzielone na pojedyncze dawki)
90 tabletek (blister)
98 tabletek (blister z oznaczonymi dniami tygodnia)
100 tabletek (blister)

Butelka plastikowa

30 tabletek (butelka)
100 tabletek (butelka)
500 tabletek (butelka dostosowana do odmierzenia dawki)

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu 10 mg

Blister

14 tabletek (blister z oznaczonymi dniami tygodnia)
20 tabletek (blister)
28 tabletek (blister)
30 tabletek (blister)
50 tabletek (opakowanie podzielone na pojedyncze dawki)
90 tabletek (blister)
98 tabletek (blister z oznaczonymi dniami tygodnia)
100 tabletek (blister)

Butelka plastikowa

30 tabletek (butelka)
100 tabletek (butelka i butelka dostosowana do odmierzenia dawki)
500 tabletek (butelka dostosowana do odmierzenia dawki)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
S-151 85 Sodertälje
Szwecja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: R/3448

10 mg: R/3449

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lutego 1995

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 maja 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

19 sierpnia 2016

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej: www.urpl.gov.pl