ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**(SPC)**

**1. ΟΝΟΜAΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**Plendil**®

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Plendil® 2,5 mg : Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg Felodipine.

Plendil® 5 mg : Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg Felodipine.

Plendil®10 mg : Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg Felodipine.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παρ. 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Υπέρταση

Σταθερή στηθάγχη

**4.2 Δοσολογία και 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.

###### Υπέρταση

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται.

Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με 5 mg φελοδιπίνης 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. παρ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

**4.3 Αντενδείξεις**

* Κύηση
* Γνωστή υπερευαισθησία στη φελοδιπίνη, ή σε οποιαδήποτε από τα έκδοχα του προϊόντος
* Μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια
* Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
* Ασταθής στηθάγχη
* Αιμοδυναμικά σημαντική στένωση του βαλβιδικού στομίου
* Απόφραξη της δυναμικής καρδιακής εκροής
* Καρδιογενές shock

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

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

Η φελοδιπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με πιθανή ταχυκαρδία.

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

Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν Plendil.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Ενζυμικοί αναστολείς και ενζυμικοί επαγωγείς του ισοενζύμου 3Α4 του κυτοχρώματος Ρ450 μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της φελοδιπίνης στο πλάσμα.

*Αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα φελοδιπίνης στο πλάσμα*

Οι αναστολείς ενζύμων έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν αύξηση στα επίπεδα της φελοδιπίνης στο πλάσμα.

Παραδείγματα:

• Σιμετιδίνη

• Ερυθρομυκίνη

• Ιτρακοναζόλη

• Κετοκοναζόλη

• Άντι-HIV / αναστολείς πρωτεασών (π.χ. ριτοναβίρη)

• Ορισμένα φλαβονοειδή που περιέχονται στο χυμό γκρέιπφρουτ

*Αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε μειωμένες συγκεντρώσεις φελοδιπίνης στο πλάσμα*

Οι επαγωγείς των ενζύμων μπορεί να προκαλέσουν μείωση των συγκεντρώσεων της φελοδιπίνης στο πλάσμα.

Παραδείγματα:

• Φαινυτοΐνη

• Καρβαμαζεπίνη

• Ριφαμπικίνη

• Βαρβιτουρικά

• Εφαβιρένζη

• Nevirapine

• Hypericum perforatum (βότανο του Saint John’s)

**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.

Άλλα συνδεόμενα σε σημαντικό βαθμό με τις πρωτεΐνες σκευάσματα: Ο υψηλός βαθμός σύνδεσης της φελοδιπίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, δε φαίνεται να επηρεάζει το μη συνδεδεμένο κλάσμα άλλων, συνδεόμενων σε σημαντικό βαθμό με τις πρωτεΐνες αυτές φαρμάκων, όπως η βαρφαρίνη.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και τη γαλουχία**

*Εγκυμοσύνη*

Η φελοδιπίνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την εγκυμοσύνη.

*Γαλουχία*

Η φελοδιπίνη ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο όταν λαμβάνεται σε θεραπευτικές δόσεις από τη θηλάζουσα μητέρα, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει το νεογνό.

*Γονιμότητα*

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη γονιμότητα των ασθενών (βλ. παρ. 5.3)

**4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης & χειρισμού μηχανών**

Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν την αντίδρασή τους στη φελοδιπίνη πριν οδηγήσουν ή χειριστούν μηχανές, καθώς περιστασιακά μπορεί να παρουσιασθεί ζάλη ή κόπωση.**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως και άλλα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, 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.

Όπως και με άλλες διυδροπυριδίνες, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φελοδιπίνη μπορεί να προκληθεί δοσοεξαρτώμενο οίδημα στους αστραγάλους. Αυτό προκύπτει από αγγειοδιαστολή των προτριχοειδών και δεν συνδέεται με καμία γενικευμένη κατακράτηση υγρών. Η εμπειρία από κλινικές μελέτες έχει δείξει ότι το 2% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω οιδήματος στους αστραγάλους.

Όπως συμβαίνει και με άλλους ανταγωνιστές ασβεστίου έχει αναφερθεί ελαφρά υπερπλασία των ούλων σε ασθενείς με ουλίτιδα ή περιοδοντίτιδα σοβαρής μορφής. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί ή τουλάχιστον να μετριασθεί με προσεκτική οδοντική υγιεινή.

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

Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι ορισμοί συχνοτήτων:

Πολύ συχνές ≥ 1/10

Συχνές ≥ 1/100 και <1/10

Όχι συχνές ≥ 1/1000 και <1/100

Σπάνιες ≥ 1/10000 και <1/1000

Πολύ σπάνιες <1 /10000

**Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

* 1. **Υπερδοσολογία**

*Συμπτώματα*

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

*Αντιμετώπιση*

Ενεργός άνθρακας, ή πλύση στομάχου εάν κρίνεται απαραίτητο.

Αν εμφανιστεί σοβαρή υπόταση, πρέπει να προσφερθεί 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: Παράγωγο της 1,4 Διϋδροπυριδίνης/ανταγωνιστής του ασβεστίου.

Κωδικός ATC: C08CA02

Η φελοδιπίνη είναι ένας ανταγωνιστής του ασβεστίου της κατηγορίας των διϋδροπυριδινών. Οι ανταγωνιστές του ασβεστίου επιδρούν στους εξαρτώμενους από το δυναμικό τύπου L (βραδείς) διαύλους ασβεστίου στις μεμβράνες του πλάσματος των λείων μυϊκών κυττάρων και μειώνουν την εισροή των ιόντων ασβεστίου. Αυτό οδηγεί σε αγγειοδιαστολή.

Η φελοδιπίνη είναι ένας αγγειοεκλεκτικός ανταγωνιστής ασβεστίου: Έχει ισχυρότερη δράση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων από ότι στο μυοκάρδιο. Η φελοδιπίνη διαστέλλει επιλεκτικά τα αρτηρίδια χωρίς επίδραση στα φλεβικά αγγεία.

Η φελοδιπίνη οδηγεί σε δοσο-εξαρτώμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης μέσω αγγειοδιαστολής και συνεπώς μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Μειώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Η αιμοδυναμική δράση της φελοδιπίνης συνοδεύεται από αντανακλαστική (με μεσολάβηση τασεοϋποδοχέων) ταχυκαρδία. Γενικά, δύο ώρες μετά την πρώτη από του στόματος λήψη του φαρμάκου, παρατηρείται μείωση της αρτηριακής πίεσης που διαρκεί τουλάχιστον για 24 ώρες και ο λόγος της ελάχιστης προς τη μέγιστη τιμή αντιυπερτασικής δράσης είναι συνήθως σαφώς πάνω από 50% (trough/peak ratio).

Σε θεραπευτικές δόσεις η φελοδιπίνη δεν έχει άμεση δράση είτε στην καρδιακή συσταλτικότητα είτε στην καρδιακή αγωγιμότητα. Η φελοδιπίνη μειώνει τις νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις. Ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης παραμένει αμετάβλητος.

Η φελοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία, αλλά επίσης ταυτόχρονα με β-αποκλειστές, διουρητικά, και αναστολείς ΜΕΑ.

Η αντιυπερτασική θεραπεία με φελοδιπίνη σχετίζεται με σημαντικού βαθμού υποστροφή προϋπάρχουσας υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

H φελοδιπίνη διαθέτει αντιστηθαγχικές και αντιισχαιμικές 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 φελοδιπίνη εξουδετερώνει αποτελεσματικά τον σπασμό των στεφανιαίων. Η ελάττωση εξάλλου της συστηματικής αρτηριακής πίεσης από τη φελοδιπίνη, προκαλεί ελάττωση του μεταφορτίου και των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

Η φελοδιπίνη βελτιώνει την ανοχή στην κόπωση και μειώνει τις στηθαγχικές προσβολές σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη προσπαθείας. Με τη φελοδιπίνη μειώνονται η συμπτωματική και η σιωπηρή ισχαιμία του μυοκαρδίου σε ασθενείς με αγγειοσυσπαστική στηθάγχη. Σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, η φελοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με β-αναστολείς.

Η φελοδιπίνη είναι αποτελεσματική και καλά ανεκτή σε ενήλικες ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικίας και φυλήςκαι σε συνυπάρχουσες παθήσεις, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βρογχικό άσθμα και άλλες αποφρακτικές πνευμονικές νόσους, επιβαρυμένη νεφρική λειτουργία,σακχαρώδη διαβήτη, ουρική αρθρίτιδα, υπερλιπιδαιμίες, νόσο του Raynaud και σε ασθενείς που υπέστησαν μεταμόσχευση νεφρού. Η φελοδιπίνη δεν έχει καμία επίδραση στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα ή στο λιπιδαιμικό προφίλ.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από κλινικές δοκιμές σχετικά με τη χρήση της φελοδιπίνης σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς. Σε μια τυχαιοποιημένη, 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.

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.

*Δράσεις στους νεφρούς*: Η φελοδιπίνη έχει νατριουρητική και διουρητική δράση. Σε μελέτες έχει καταδειχθεί ότι μειώνεται η σωληναριακή επαναπορρόφηση του νατρίου, κάτι που θεωρείται ότι αντιρροπεί την παρατηρούμενη με άλλα αγγειοδιασταλτικά, κατακράτηση άλατος και νερού. Η ουσία δεν επηρεάζει την ημερήσια αποβολή του καλίου.

Η φελοδιπίνη ελαττώνει την νεφρική αγγειακή αντίσταση, ενώ δεν μεταβάλλει τη φυσιολογική σπειραματική διήθηση. Αντίθετα, σε ασθενείς με επιβαρυμένη νεφρική λειτουργία, ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης μπορεί ν'αυξηθεί. 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 το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η φελοδιπίνη ενδέχεται επίσης να βελτιώνει πρωίμως τη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Η φελοδιπίνη απορροφάται πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση. Με τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης παρατείνεται η φάση απορρόφησης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ομαλές συγκεντρώσεις φελοδιπίνης στο πλάσμα εντός θεραπευτικού φάσματος επί 24 ώρες. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται με τις μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης μετά από 3-5 ώρες. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται περίπου 3 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Λόγω της εκτενούς δράσης πρώτης διόδου, μόνο το 15% περίπου της χορηγούμενης δόσης διατίθεται συστηματικά.

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής εφάπαξ δόσης (5 mg φελοδιπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης) σε περιορισμένο αριθμό παιδιών ηλικίας μεταξύ 6 και 16 ετών (n=12) δεν υπήρξε προφανής σχέση μεταξύ της ηλικίας και των AUC, Cmax ή χρόνου ημίσειας ζωής της φελοδιπίνης.

Κατανομή

Η σύνδεση της φελοδιπίνης με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα είναι > 99%. Ο όγκος κατανομής είναι 10l/Kg, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, υποδεικνύοντας εκτεταμένη κατανομή της φελοδιπίνης στους ιστούς. Δεν υπάρχει σημαντική συσσώρευση κατά τη διέρκεια παρατεταμένης θεραπείας.

Μεταβολισμός

Η φελοδιπίνη μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ από το CYP3A4. Όλοι οι καθορισμένοι μεταβολίτες της είναι αδρανείς.

Αποβολή

Καμία αμετάβλητη γονική ουσία δεν ανιχνεύεται στα ούρα. Η μέση ημιπερίοδος ζωής της φελοδιπίνης στην τελική φάση είναι 25 ώρες. Οι αδρανείς υδρόφιλοι μεταβολίτες που παράγονται με την ηπατική βιομετατροπή αποβάλλονται κυρίως από τους νεφρούς (μέχρι περίπου το 70%) και το υπόλοιπο απεκκρίνεται από τα κόπρανα.

Η μέση κάθαρση της κρεατινίνης στο πλάσμα είναι 1100 ml/l και εξαρτάται από την ηπατική ροή αίματος.

Ηλικιωμένοι:

Έχουν μετρηθεί αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Ηπατική ανεπάρκεια:

Έχουν μετρηθεί αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μέχρι 100% σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Νεφρική ανεπάρκεια:

Η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της φελοδιπίνης, αν και σε νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζεται συσσώρευση αδρανών μεταβολιτών.

Επίδραση της τροφής:

Ο ρυθμός αλλά όχι η έκταση της απορρόφησης επηρεάζεται από την ταυτόχρονη λήψη λιπαρής τροφής. Η Cmax ήταν 2 εώς 2,5 φορές μεγαλύτερη μετά τη λήψη λιπαρού γεύματος σε σύγκριση με κατάσταση νηστείας.

**5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Οξεία τοξικότητα

Μετά την από του στόματος χορήγηση η LD50 ήταν 250 mg/kg βάρους στους ποντικούς και 2300 mg/kg στους αρουραίους.

###### Χρόνια τοξικότητα

Έχουν γίνει μελέτες σε αρουραίους και σκύλους. Τόσο στους σκύλους όσο και στους αρουραίους παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση του πάχους της σπειροειδούς ζώνης των επινεφριδίων, που ερμηνεύεται σαν απάντηση στην διουρητική δράση της φελοδιπίνης. Θηλυκοί αρουραίοι που λάμβαναν 48 mg/kg βάρους παρουσίασαν διάταση και πάχυνση του παχέος εντέρου.

Σε σκύλους που λάμβαναν 1 και 2 mg/kg βάρους δυο φορές την ημέρα, παρατηρήθηκε υπερπλασία των ούλων, ενώ σε εκείνους που ελάμβαναν χαμηλή δόση, 0,3 mg/kg δύο φορές την ημέρα, δεν παρουσιάστηκε υπερπλασία των ούλων, μετά από 12 μήνες χορήγησης.

###### Τοξικότητα σε μελέτες αναπαραγωγής

Σε μια μελέτη της γονιμότητας και της αναπαραγωγικής, γενικά, ικανότητας, σε αρουραίους, παρατηρήθηκε στις ομάδες που έλαβαν μέσες και υψηλές δόσεις της ουσίας, παράταση του τοκετού με αποτέλεσμα εργώδη τοκετό, αύξηση των εμβρυϊκών και πρώιμων νεογνικών θανάτων. Τα αποτελέσματα αυτά αποδίδονται 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, όταν η φελοδιπίνη χορηγήθηκε κατά το αρχικό στάδιο της ανάπτυξης του εμβρύου (πριν την 15η ημέρα της κύησης ).

###### Μεταλλαξιογένεση

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης, χρησιμοποιώντας 4 διαφορετικές μεθόδους, δεν αποκάλυψαν μεταλλαξιογόνες ιδιότητες για τη φελοδιπίνη.

###### Καρκινογένεση

Σε μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους παρατηρήθηκαν όγκοι των διαμέσων κυττάρων των όρχεων. Το αποτέλεσμα αυτό, ειδικό για την κατηγορία αυτή των πειραματόζωων, προκαλείται από ενδοκρινολογική δράση της φελοδιπίνης στους αρουραίους.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, hyprollose, propyl gallate, hypromellose, sodium aluminium silicate, microcrystalline cellulose lactose anhydrous, sodium stearyl fumarate, macrogol, titanium dioxide (E 171), iron oxide yellow (E172) και iron oxide red-brown (E172), carnauba wax, water purified (Plendil 5 & 10 mg).

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν αναφέρονται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες (τα 2,5mg)

36 μήνες (τα 5mg και 10mg).

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Nα φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤ 30ο C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά των 28 δισκίων, σε ημερολογιακά blister.

**6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού**

Δεν αναφέρονται.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca Α.E.,

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών,

151 25 Μαρούσι

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

8492 / 06-02-2007

**9. HMEΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Plendil 2,5 mg : 09-04-1996 / 06-02-2007

Plendil 5 mg : 18-04-1991 / 06-02-2007

Plendil 10 mg : 18-04-1991 / 06-02-2007

**10. HMEΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**