RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE (I)

Felodipina Mylan Generics 5 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 5 mg di felodipina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

Compresse rosa pallido, rotonde, biconvesse, rivestite con film a rilascio prolungato con inciso "5".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione
Angina pectoris stabile

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione
La dose deve essere adattata individualmente. Il trattamento può iniziare con una singola somministrazione giornaliera di 5 mg.
In base alla risposta del paziente, il dosaggio può essere ridotto, se possibile, a 2,5 mg oppure aumentato a 10 mg al giorno. Se necessario, può essere aggiunto un altro agente antiipertensivo.
La dose abituale di mantenimento è di 5 mg una volta al giorno.

Angina pectoris
La dose deve essere adattata individualmente. Il trattamento deve iniziare con una singola somministrazione giornaliera di 5 mg e, se necessario, aumentato a 10 mg una volta al giorno.

Popolazione anziana
Deve essere considerato il trattamento iniziale con la più bassa dose disponibile.

Compromissione renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

Compromissione epatica
I pazienti con compromissione della funzionalità epatica possono avere elevate concentrazioni plasmatiche di felodipina e possono rispondere a dosi più basse (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica
L'esperienza in studi clinici sull'uso di felodipina nei pazienti pediatrici ipertesi è limitata (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione
Le compresse devono essere assunte al mattino e ingerite con acqua. Al fine di mantenere inalterate le caratteristiche del rilascio modificato, le compresse non devono essere divise, frantumate o masticate. Le compresse possono essere assunte senza cibo o dopo un pasto leggero non ricco di grassi o di carboidrati.

4.3 Controindicazioni

- Gravidanza
- Ipersensibilità al principio attivo (o ad altre diidropiridine) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Insufficienza cardiaca scompensata
- Infarto miocardico acuto
- Angina pectoris instabile
- Stenosi emodinamicamente significativa della valvola cardiaca
- Ostruzione dinamica della gittata cardiaca

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'efficacia e la sicurezza di felodipina nel trattamento delle emergenze ipertensive non sono state studiate.

Felodipina Mylan Generics può causare ipotensione significativa con conseguente tachicardia. Questo può portare a ischemia del miocardio in pazienti suscettibili.

La felodipina viene eliminata dal fegato. Di conseguenza possono essere previste concentrazioni terapeutiche e risposta più elevata in pazienti con funzionalità epatica chiaramente ridotta (vedere anche paragrafo 4.2).

La somministrazione concomitante di farmaci che inducono fortemente o inibiscono gli enzimi CYP3A4 determina, rispettivamente, una considerevole riduzione o un aumento dei livelli plasmatici di felodipina. Pertanto tali combinazioni devono essere evitate (vedere paragrafo 4.5).

In alcuni pazienti con pronunciata gengivite/periodontite si è osservata una lieve iperplasia gengivale. Tale iperplasia può essere evitata o curata con un'attenta igiene orale.

Felodipina Mylan Generics contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.

La felodipina viene metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La somministrazione concomitante con sostanze che interferiscono con gli enzimi del CYP3A4 possono influenzare le concentrazioni plasmatiche di felodipina.

Interazioni enzimatiche
Sostanze in grado di agire come induttori o inibitori degli enzimi dell'isoenzima 3A4 del citocromo P450 possono esercitare un'influenza sul livello plasmatico di felodipina.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Interazioni che portano a una concentrazione plasmatica aumentata di felodipina
Gli inibitori enzimatici dell'enzima CYP3A4 hanno dimostrato di causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche della felodipina. La Cmax e l'AUC della felodipina sono aumentate di 8 volte e 6 volte rispettivamente, quando la felodipina è stata somministrata con il potente inibitore del CYP3A4 itraconazolo. Quando sono state co–somministrate felodipina e eritromicina, la Cmax e l'AUC di felodipina sono aumentate di circa 2,5 volte. La cimetidina ha aumentato la Cmax e l'AUC di felodipina di circa il 55%. L'associazione con potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitata.

In caso di eventi avversi clinicamente significativi dovuti all'elevata esposizione a felodipina quando somministrata in associazione con potenti inibitori del CYP3A4, deve essere considerato l'aggiustamento della dose di felodipina e/o l'interruzione dell'inibitore del CYP3A4.

Esempi:
- Cimetidina
- Eritromicina
- Itraconazolo
- Ketoconazolo
- Inibitori della proteasi anti HIV (ad esempio ritonavir)
- Alcuni flavonoidi presenti nel succo di pompelmo.

Le compresse di felodipina non devono essere prese insieme al succo di pompelmo.

Interazioni che portano a una riduzione della concentrazione plasmatica di felodipina
È stato dimostrato che gli induttori enzimatici del sistema del citocromo P450 3A4 possono causare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di felodipina. Quando felodipina è stata co–somministrata con carbamazepina, fenitoina o fenobarbital, la Cmax e l'AUC della felodipina sono diminuite rispettivamente dell'82% e del 96%. L'associazione con potenti induttori del CYP3A4 deve essere evitata.

In caso di mancanza di efficacia a causa della ridotta esposizione alla felodipina, quando somministrata con potenti induttori del CYP3A4, deve essere considerato l'aggiustamento della dose di felodipina e/o l'interruzione dell'induttore del CYP3A4.

Esempi:
- Fenitoina
- Carbamazepina
- Rifampicina
- Barbiturici
- Efavirenz
- Nevirapina
- Hypericum perforatum (erba di San Giovanni)

<u>Interazioni aggiuntive</u>
Tacrolimus: la felodipina può aumentare la concentrazione di tacrolimus. Quando usati insieme, la concentrazione sierica di tacrolimus deve essere monitorata e il dosaggio di tacrolimus può richiedere un adeguamento.

Ciclosporina: la felodipina non influenza le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Felodipina Mylan generics non deve essere somministrata durante la gravidanza.

In studi preclinici sulla tossicità riproduttiva sono stati riportati effetti sullo sviluppo fetale che si ritiene siano dovuti all'azione farmacologica della felodipina.

Allattamento al seno

La felodipina è stata rilevata nel latte materno e per la mancanza di dati sul potenziale effetto sul neonato il trattamento non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di felodipina sulla fertilità dei pazienti. In uno studio preclinico sulla tossicità riproduttiva nei ratti (vedere paragrafo 5.3), sono stati riportati effetti sullo sviluppo del feto ma nessun effetto sulla fertilità alle dosi vicine a quelle terapeutiche.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Felodipina può alterare in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In caso di mal di testa, nausea, capogiri o affaticamento, la capacità di reagire può essere compromessa. Si raccomanda di prestare cautela specialmente all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Felodipina Mylan Generics può causare vampate, cefalea, palpitazioni, capogiri ed affaticamento. La maggior parte di queste reazioni avverse è dose-dipendente ed appare all'inizio del trattamento o dopo un aumento della dose. Nel caso si presentassero, queste reazioni avverse sono di solito transitorie e diminuiscono con il passare del tempo.

Possono verificarsi in pazienti trattati con felodipina edemi alle caviglie dose-dipendenti. Ciò deriva dalla vasodilatazione precapillare e non è correlato ad alcuna ritenzione idrica generalizzata.

In alcuni pazienti con pronunciata gengivite/periodontite si è osservata una lieve iperplasia gengivale. Tale iperplasia può essere evitata o curata con un'attenta igiene orale.

Tabella delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati identificati durante studi clinici e nel corso della sorveglianza post-marketing.

Sono definite le seguenti frequenze:
Molto comune ≥1/10
Comune ≥1/100 e <1/10
Non comune ≥1/1000 e <1/100
Raro ≥1/10.000 e<1/1000
Molto raro <1/10.000.

Tabella 1 Effetti indesiderati

Classificazione per	Frequenza	Reazioni avverse

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

sistemi e organi		
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri, parestesie
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia, palpitazioni
Patologie vascolari	Comune	Arrossamento improvviso/transitorio
	Non comune	Ipotensione
	Raro	Sincope
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea, dolori addominali
	Raro	Vomito
	Molto raro	Iperplasia gengivale, gengivite
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash, prurito
	Raro	Orticaria
	Molto raro	Reazioni di fotosensibilità, vasculite leucocitoclastica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Artralgia, mialgia
Patologi renali e urinarie	Molto raro	Pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Impotenza, alterazioni della sfera sessuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema periferico
	Non comune	Astenia
	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità, es. angioedema, febbre

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Il sovradosaggio può causare un'eccessiva vasodilatazione periferica con marcata ipotensione e talvolta bradicardia.

Trattamento
Se giustificato: carbone attivo, lavanda gastrica se eseguita entro un'ora dopo l'ingestione.
Se compare grave ipotensione, deve essere istituito un trattamento sintomatico.
Porre il paziente supino con gli arti inferiori elevati. In caso di bradicardia, somministrare 0,5-1 mg di atropina per via endovenosa. Se ciò non dovesse bastare, aumentare la volemia mediante infusione di soluzioni fisiologiche ad esempio saline, di glucosio o di destrano.
Se le misure sovra descritte dovessero essere insufficienti, si possono somministrare medicinali simpaticomimetici con effetto prevalente sui recettori adrenergici α1.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:
Bloccanti dei canali del calcio, derivati diidropiridinici;

Codice ATC: C08C A02

Meccanismo di azione
La felodipina è un calcio-antagonista selettivo a livello vascolare, che riduce la pressione arteriosa attraverso la riduzione delle resistenze vascolari sistemiche. Grazie al suo alto grado di selettività sulla muscolatura liscia arteriolare, felodipina, a dosi terapeutiche, non ha un effetto diretto sulla contrattilità e sulla conduzione cardiache. Poiché non c'è alcun effetto sulla muscolatura liscia della parete venosa o sul controllo adrenergico vasomotorio, la felodipina non è associata a ipotensione ortostatica.

La felodipina ha un lieve effetto natriuretico/diuretico e non si verifica ritenzione dei liquidi.

Effetti farmacodinamici
Felodipina è efficace in tutti gli stadi di ipertensione. Può essere usata sia in monoterapia sia in associazione con altri medicinali antiipertensivi come ad esempio bloccanti dei recettori beta adrenergici, diuretici o ACE-inibitori allo scopo di ottenere un maggior effetto antipertensivo. Felodipina è efficace nel ridurre sia la pressione arteriosa sistolica sia la pressione arteriosa diastolica e può essere usata nel trattamento dell'ipertensione sistolica isolata.

La felodipina ha un effetto antianginoso e anti-ischemico dovuto al miglioramento del bilancio domanda/apporto di ossigeno. La riduzione delle resistenze vascolari coronariche e l'aumento del flusso coronarico e dell'apporto di ossigeno da parte di felodipina sono dovuti a dilatazione delle arterie epicardiche e delle arteriole. La riduzione della pressione arteriosa sistemica causata dalla felodipina porta ad una diminuzione del postcarico del ventricolo sinistro e a diminuzione della richiesta di ossigeno del miocardio.

Felodipina migliora la tolleranza all'esercizio e riduce gli attacchi di angina nei pazienti con angina pectoris da sforzo stabile. Nei pazienti con angina pectoris stabile, felodipina può essere usata in monoterapia o in combinazione con un beta-bloccante.

Effetti emodinamici
L'effetto emodinamico primario di felodipina è una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali, che comporta una diminuzione della pressione arteriosa. Questi effetti sono dose-dipendenti. Generalmente si evidenzia una diminuzione della pressione arteriosa due ore dopo la prima dose orale e tale diminuzione persiste per almeno 24 ore, con un rapporto valle/picco superiore al 50%.

Le concentrazioni plasmatiche di felodipina sono direttamente correlate alla riduzione delle resistenze vascolari periferiche e della pressione arteriosa.

Effetti cardiaci
A dosi terapeutiche felodipina non ha alcun effetto sulla contrattilità cardiaca, sulla conduzione atrioventricolare o sulla refrattarietà.

Il trattamento antipertensivo con felodipina è associato con una significativa regressione della preesistente ipertrofia ventricolare sinistra.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Effetti renali
Felodipina ha un effetto natriuretico e diuretico grazie alla riduzione del riassorbimento tubulare del sodio filtrato. Felodipina non modifica l'escrezione giornaliera di potassio. Le resistenze vascolari renali sono ridotte da felodipina. La felodipina non influenza l'escrezione urinaria di albumina.

Nei pazienti trattati con ciclosporina, dopo trapianto di rene, felodipina riduce la pressione arteriosa, migliora il flusso ematico renale e la velocità di filtrazione glomerulare. Felodipina è anche in grado di migliorare precocemente la funzione del rene trapiantato.

Efficacia clinica
Nello studio clinico HOT (Hypertension Optimal Treatment) con felodipina come terapia di base, è stata studiata la correlazione tra gli eventi cardiovascolari maggiori (ad es. infarto miocardico acuto, ictus e morte per cause cardiovascolari) e tre livelli target di pressione diastolica ≤90 mmHg, ≤85 mmHg e ≤80 mmHg e la pressione sanguigna raggiunta con felodipina.

Un totale di 18.790 pazienti ipertesi (PAD 100-115 mmHg) di età compresa fra 50 e 80 anni sono stati seguiti per un periodo medio di 3,8 anni (range 3,3-4,9). Felodipina è stata somministrata in monoterapia o in associazione con un betabloccante, e/o ACE-inibitore e/o diuretico. Lo studio ha dimostrato il beneficio derivante da una riduzione della PAS e della PAD fino a livelli di 139 e 83 mmHg, rispettivamente.

In base allo studio STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study) condotto in 6614 pazienti di età compresa tra 70 e 84 anni, i calcio antagonisti della classe delle diidropiridine (felodipina e isradipina) hanno dimostrato lo stesso effetto preventivo sulla mortalità e morbilità cardiovascolare di altre classi di medicinali antiipertensivi usati comunemente, come ACE inibitori, beta-bloccanti e diuretici.

Popolazione pediatrica
Vi è una limitata esperienza in studi clinici sull'uso di felodipina in pazienti pediatrici ipertesi. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, di 3 settimane, gruppi di studio paralleli in bambini di età 6-16 anni con ipertensione primaria, gli effetti antipertensivi di felodipina 2,5 mg (n = 33), 5 mg (n = 33) e 10 mg (n = 31) una volta al giorno, sono stati confrontati con placebo (n = 35). Lo studio non è riuscito a dimostrare l'efficacia di felodipina nel ridurre la pressione arteriosa nei bambini di età tra 6-16 anni (vedi paragrafo 4.2).
Gli effetti a lungo termine di felodipina sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo generale non sono stati studiati. L'efficacia a lungo termine della terapia antipertensiva come terapia nell'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in età adulta non è ancora stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione orale delle compresse a rilascio prolungato, felodipina viene completamente assorbita nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità sistemica di felodipina è di circa il 15% ed è indipendente dalla dose nell'ambito del range terapeutico. Le compresse a rilascio prolungato determinano una prolungata fase di assorbimento di felodipina. Ciò dà luogo ad una curva di concentrazione plasmatica uniforme e a concentrazioni terapeutiche ancora presenti 24 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche massime (t_{max}) con la forma a rilascio prolungato sono raggiunte dopo 3-5 ore. La percentuale ma non l'entità dell'assorbimento della felodipina è aumentata con l'assunzione di cibo ad alto contenuto di grassi.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Distribuzione
Il legame della felodipina con le proteine plasmatiche è circa del 99%, prevalentemente con la frazione albuminica. Il volume di distribuzione allo steady state è di 10 l/kg.

Biotrasformazione
La felodipina è ampiamente metabolizzata nel fegato attraverso il citocromo P450 3A4 CYP3A4 e tutti i metaboliti identificati sono inattivi. La felodipina è un medicinale con elevata clearance, la clearance media del sangue è di 1200 ml/min. Durante trattamenti prolungati non si verifica accumulo significativo.

I pazienti anziani e quelli con ridotta funzionalità epatica hanno in media concentrazioni plasmatiche di felodipina più alte rispetto ai pazienti più giovani. La farmacocinetica di felodipina non cambia nei pazienti con alterata funzionalità renale inclusi i soggetti in emodialisi.

Eliminazione
L'emivita della felodipina nella fase di eliminazione è di circa 25 ore e lo steady state è raggiunto dopo 5 giorni. Durante trattamenti prolungati non c'è rischio di accumulo. Circa il 70% della dose somministrata viene escreta sotto forma di metaboliti nelle urine, la frazione rimanente è escreta nelle feci. Meno dello 0,5% della dose somministrata si trova in forma immodificata nelle urine.

Linearità/Non linearità
Le concentrazioni plasmatiche sono direttamente proporzionali alla dose entro il range terapeutico 2,5-10 mg.

Popolazione pediatrica
In uno studio di farmacocinetica a singola dose (felodipina rilascio prolungato da 5 mg), con un numero limitato di bambini di età compresa tra i 6 e i 16 anni (n = 12) non vi era alcuna relazione apparente tra l'età e AUC, Cmax o emivita di felodipina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva
In uno studio sulla fertilità e la performance riproduttiva generale, condotto su ratti trattati con felodipina è stato osservato nel gruppo trattato con la dose media ed in quello trattato con la dose alta un prolungamento del tempo del parto che ha dato luogo a difficoltà nel travaglio/aumento delle morti fetali e delle morti post-natali precoci. Questi effetti sono stati attribuiti all'effetto inibitore sulla contrattilità uterina della felodipina ad alte dosi. Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità quando ai ratti sono state somministrate dosi comprese nell'intervallo terapeutico.

Studi sulla riproduzione nel coniglio hanno evidenziato un ingrossamento dose-correlato e reversibile delle ghiandole mammarie nelle madri e anomalie digitali dose-correlate a carico dei feti. Tali anomalie sono state riscontrate quando felodipina è stata somministrata durante le prime fasi dello sviluppo fetale (prima del 15° giorno di gravidanza). In uno studio sulla riproduzione nelle scimmie è stata osservata un'anormale posizione della falange distale.

Non ci sono altri risultati preclinici che destino preoccupazioni e i risultati sulla riproduzione sono considerati correlati all'azione farmacologica della felodipina, quando somministrata ad animali normotesi. La rilevanza clinica di questi risultati per i pazienti che ricevono felodipina non è nota. Tuttavia, sulla base delle informazioni del database interno per la sicurezza dei pazienti non sono

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

stati riportati casi di anomalie della falange nei feti/neonati esposti a felodipina nell'utero.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, ipromellosa, povidone, propil-gallato, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Rivestimento delle compresse

Ipromellosa, ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172), titanio diossido (E171), talco, macrogol.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister di PVC/PE/PVDC/alluminio.

Confezione da: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Spa
Via Vittor pisani 20
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
"5 mg compresse a rilascio prolungato" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623017
"5 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623029
"5 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

AIC n. 038623031
"5 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623043
"5 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623056
"5 mg compresse a rilascio prolungato" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623068
"5 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623070
"5 mg compresse a rilascio prolungato" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623082
"5 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623094

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Gennaio 2013

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE (I)

Felodipina Mylan Generics 10 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 10 mg di felodipina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

Compresse rosso-marrone, rotonde, biconvesse, rivestite con film a rilascio prolungato con inciso "10".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione
Angina pectoris stabile

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione
La dose deve essere adattata individualmente. Il trattamento può iniziare con una singola somministrazione giornaliera di 5 mg.
In base alla risposta del paziente, il dosaggio può essere ridotto, se possibile, a 2,5 mg oppure aumentato a 10 mg al giorno. Se necessario, può essere aggiunto un altro agente antiipertensivo.
La dose abituale di mantenimento è di 5 mg una volta al giorno.

Angina pectoris
La dose deve essere adattata individualmente. Il trattamento deve iniziare con una singola somministrazione giornaliera di 5 mg e, se necessario, aumentato a 10 mg una volta al giorno.

Popolazione anziana
Deve essere considerato il trattamento iniziale con la più bassa dose disponibile.

Compromissione renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Compromissione epatica
I pazienti con compromissione della funzionalità epatica possono avere elevate concentrazioni plasmatiche di felodipina e possono rispondere a dosi più basse (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
L'esperienza in studi clinici sull'uso di felodipina nei pazienti pediatrici ipertesi è limitata, vedere paragrafi 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione
Le compresse devono essere assunte al mattino e ingerite con acqua. Al fine di mantenere inalterate le caratteristiche del rilascio modificato, le compresse non devono essere divise, frantumate o masticate. Le compresse possono essere assunte senza cibo o dopo un pasto leggero non ricco di grassi o di carboidrati.

4.3 Controindicazioni

- Gravidanza
- Ipersensibilità nota al principio attivo (o ad altre diidropiridine) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Insufficienza cardiaca scompensata
- Infarto miocardico acuto
- Angina pectoris instabile
- Stenosi emodinamicamente significativa della valvola cardiaca
- Ostruzione dinamica della gittata cardiaca

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'efficacia e la sicurezza di felodipina nel trattamento delle emergenze ipertensive non sono state studiate.
Felodipina Mylan Generics può causare ipotensione significativa con conseguente tachicardia. Questo può portare a ischemia del miocardio in pazienti suscettibili.

La felodipina viene eliminata dal fegato. Di conseguenza possono essere previste concentrazioni terapeutiche e risposta più elevata in pazienti con funzionalità epatica chiaramente ridotta (vedere anche paragrafo 4.2).

La somministrazione concomitante di farmaci che inducono fortemente o inibiscono gli enzimi CYP3A4 determina, rispettivamente, una considerevole riduzione o un aumento dei livelli plasmatici di felodipina. Pertanto tali combinazioni devono essere evitate (vedere paragrafo 4.5).

In alcuni pazienti con pronunciata gengivite/periodontite si è osservata una lieve iperplasia gengivale. Tale iperplasia può essere evitata o curata con un'attenta igiene orale.

Felodipina Mylan Generics contiene lattosio.
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.

La felodipina viene metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La somministrazione concomitante con sostanze che interferiscono con gli enzimi del CYP3A4

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

possono influenzare le concentrazioni plasmatiche di felodipina.

Interazioni enzimatiche
Sostanze in grado di agire come induttori o inibitori degli enzimi dell'isoenzima 3A4 del citocromo P450 possono esercitare un'influenza sul livello plasmatico di felodipina.

Interazioni che portano a una concentrazione plasmatica aumentata di felodipina
Gli inibitori enzimatici dell'enzima CYP3A4 hanno dimostrato di causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche della felodipina. La C_{max} e l'AUC della felodipina sono aumentate di 8 volte e 6 volte rispettivamente, quando la felodipina è stata somministrata con il potente inibitore del CYP3A4 itraconazolo. Quando sono state co–somministrate felodipina e eritromicina, la C_{max} e l'AUC di felodipina sono aumentate di circa 2,5 volte. La cimetidina ha aumentato la C_{max} e l'AUC di felodipina di circa il 55%. L'associazione con potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitata.

In caso di eventi avversi clinicamente significativi dovuti all'elevata esposizione a felodipina quando somministrata in associazione con potenti inibitori del CYP3A4, deve essere considerato l'aggiustamento della dose di felodipina e/o l'interruzione dell'inibitore del CYP3A4.

Esempi:
- Cimetidina
- Eritromicina
- Itraconazolo
- Ketoconazolo
- Inibitori della proteasi anti HIV (ad esempio ritonavir)
- Alcuni flavonoidi presenti nel succo di pompelmo.

Le compresse di felodipina non devono essere prese insieme al succo di pompelmo.

Interazioni che portano a una riduzione della concentrazione plasmatica di felodipina
È stato dimostrato che gli induttori enzimatici del sistema del citocromo P450 3A4 possono causare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di felodipina. Quando felodipina è stata co–somministrata con carbamazepina, fenitoina o fenobarbital, la C_{max} e l'AUC della felodipina sono diminuite rispettivamente dell'82% e del 96%. L'associazione con potenti induttori del CYP3A4 deve essere evitata.

In caso di mancanza di efficacia a causa della ridotta esposizione alla felodipina, quando somministrata con potenti induttori del CYP3A4, deve essere considerato l'aggiustamento della dose di felodipina e/o l'interruzione dell'induttore del CYP3A4.
Esempi:
- Fenitoina
- Carbamazepina
- Rifampicina
- Barbiturici
- Efavirenz
- Nevirapina
- Hypericum perforatum (erba di San Giovanni)

Interazioni aggiuntive
Tacrolimus: la felodipina può aumentare la concentrazione di tacrolimus. Quando usati insieme, la concentrazione sierica di tacrolimus deve essere monitorata e il dosaggio di tacrolimus può richiedere un adeguamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ciclosporina: la felodipina non influenza le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Felodipina Mylan generics non deve essere somministrata durante la gravidanza. In studi preclinici sulla tossicità riproduttiva sono stati riportati effetti sullo sviluppo fetale che si ritiene siano dovuti all'azione farmacologica della felodipina.

Allattamento al seno
La felodipina è stata rilevata nel latte materno e per la mancanza di dati sul potenziale effetto sul neonato il trattamento non è raccomandato durante l'allattamento.

Fertilità
Non sono disponibili dati sugli effetti di felodipina sulla fertilità dei pazienti. In uno studio preclinico sulla tossicità riproduttiva nei ratti (vedere paragrafo 5.3) sono stati riportati effetti sullo sviluppo del feto ma nessun effetto sulla fertilità alle dosi vicine a quelle terapeutiche.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Felodipina può alterare in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In caso di mal di testa, nausea, capogiri o affaticamento, la capacità di reagire può essere compromessa. Si raccomanda di prestare cautela specialmente all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Felodipina Mylan Generics può causare vampate, cefalea, palpitazioni, capogiri ed affaticamento. La maggior parte di queste reazioni avverse è dose-dipendente ed appare all'inizio del trattamento o dopo un aumento della dose. Nel caso si presentassero, queste reazioni avverse sono di solito transitorie e diminuiscono con il passare del tempo.

Possono verificarsi in pazienti trattati con felodipina edemi alle caviglie dose-dipendenti. Ciò deriva dalla vasodilatazione precapillare e non è correlato ad alcuna ritenzione idrica generalizzata.

In alcuni pazienti con pronunciata gengivite/periodontite si è osservata una lieve iperplasia gengivale. Tale iperplasia può essere evitata o curata con un'attenta igiene orale.

Tabella delle reazioni avverse
I seguenti effetti indesiderati sono stati identificati durante studi clinici e nel corso della sorveglianza post-marketing.

Sono definite le seguenti frequenze:
Molto comune ≥1/10
Comune ≥1/100 e <1/10
Non comune ≥1/1000 e <1/100
Raro ≥1/10.000 e<1/1000
Molto raro <1/10.000.

Tabella 1 Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri, parestesie
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia, palpitazioni
Patologie vascolari	Comune	Arrossamento improvviso/transitorio
	Non comune	Ipotensione
	Raro	Sincope
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea, dolori addominali
	Raro	Vomito
	Molto raro	Iperplasia gengivale, gengivite
Patologie epatobiliari	Molto raro	Aumento degli enzimi epatici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash, prurito
	Raro	Orticaria
	Molto raro	Reazioni di fotosensibilità, vasculite leucocitoclastica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Artralgia, mialgia
Patologi renali e urinarie	Molto raro	Pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Raro	Impotenza, alterazioni della sfera sessuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema periferico
	Non comune	Astenia
	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità, es. angioedema, febbre

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Il sovradosaggio può causare un'eccessiva vasodilatazione periferica con marcata ipotensione e talvolta bradicardia.

Trattamento
Se giustificato: carbone attivo, lavanda gastrica se eseguita entro un'ora dopo l'ingestione.
Se compare grave ipotensione, deve essere istituito un trattamento sintomatico.

Porre il paziente supino con gli arti inferiori elevati. In caso di bradicardia, somministrare 0,5-1 mg di atropina per via endovenosa. Se ciò non dovesse bastare, aumentare la volemia mediante infusione di soluzioni fisiologiche ad esempio saline, di glucosio o di destrano.
Se le misure sovra descritte dovessero essere insufficienti, si possono somministrare medicinali simpaticomimetici con effetto prevalente sui recettori adrenergici α1.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Categoria farmacoterapeutica:
Bloccanti dei canali del calcio, derivati diidropiridinici;

Codice ATC: C08C A02

Meccanismo di azione
La felodipina è un calcio-antagonista selettivo a livello vascolare, che riduce la pressione arteriosa attraverso la riduzione delle resistenze vascolari sistemiche. Grazie al suo alto grado di selettività sulla muscolatura liscia arteriolare, felodipina, a dosi terapeutiche, non ha un effetto diretto sulla contrattilità e sulla conduzione cardiache. Poiché non c'è alcun effetto sulla muscolatura liscia della parete venosa o sul controllo adrenergico vasomotorio, la felodipina non è associata a ipotensione ortostatica.

La felodipina ha un lieve effetto natriuretico/diuretico e non si verifica ritenzione dei liquidi.

Effetti farmacodinamici
Felodipina è efficace in tutti gli stadi di ipertensione. Può essere usata sia in monoterapia sia in associazione con altri medicinali antipertensivi, ad esempio bloccanti dei recettori beta adrenergici, diuretici o ACE-inibitori allo scopo di ottenere un maggior effetto antipertensivo. Felodipina è efficace nel ridurre sia la pressione arteriosa sistolica sia la pressione arteriosa diastolica e può essere usata nel trattamento dell'ipertensione sistolica isolata.

La felodipina ha un effetto antianginoso e anti-ischemico dovuto al miglioramento del bilancio domanda/apporto di ossigeno. La riduzione delle resistenze vascolari coronariche e l'aumento del flusso coronarico e dell'apporto di ossigeno da parte di felodipina sono dovuti a dilatazione delle arterie epicardiche e delle arteriole. La riduzione della pressione arteriosa sistemica causata dalla felodipina porta ad una diminuzione del postcarico del ventricolo sinistro e a diminuzione della richiesta di ossigeno del miocardio.

Felodipina migliora la tolleranza all'esercizio e riduce gli attacchi di angina nei pazienti con angina pectoris da sforzo stabile. Nei pazienti con angina pectoris stabile, felodipina può essere usata in monoterapia o in combinazione con un beta-bloccante.

Effetti emodinamici
L'effetto emodinamico primario di felodipina è una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali, che comporta una diminuzione della pressione arteriosa. Questi effetti sono dose-dipendenti. Generalmente si evidenzia una diminuzione della pressione arteriosa due ore dopo la prima dose orale e tale diminuzione persiste per almeno 24 ore, con un rapporto valle/picco superiore al 50%.

Le concentrazioni plasmatiche di felodipina sono direttamente correlate alla riduzione delle resistenze vascolari periferiche e della pressione arteriosa.

Effetti cardiaci
A dosi terapeutiche felodipina non ha alcun effetto sulla contrattilità cardiaca, sulla conduzione atrioventricolare o sulla refrattarietà.

Il trattamento antipertensivo con felodipina è associato con una significativa regressione della preesistente ipertrofia ventricolare sinistra.

Effetti renali

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Felodipina ha un effetto natriuretico e diuretico grazie alla riduzione del riassorbimento tubulare del sodio filtrato. Felodipina non modifica l'escrezione giornaliera di potassio. Le resistenze vascolari renali sono ridotte da felodipina. La felodipina non influenza l'escrezione urinaria di albumina.

Nei pazienti trattati con ciclosporina, dopo trapianto di rene, felodipina riduce la pressione arteriosa, migliora il flusso ematico renale e la velocità di filtrazione glomerulare. Felodipina è anche in grado di migliorare precocemente la funzione del rene trapiantato.

Efficacia clinica
Nello studio clinico HOT (Hypertension Optimal Treatment) con felodipina come terapia di base, è stata studiata la correlazione tra gli eventi cardiovascolari maggiori (ad es. infarto miocardico acuto, ictus e morte per cause cardiovascolari) e tre livelli target di pressione diastolica ≤90 mmHg, ≤85 mmHg e ≤80 mmHg e la pressione sanguigna raggiunta con felodipina.

Un totale di 18.790 pazienti ipertesi (PAD 100-115 mmHg) di età compresa fra 50 e 80 anni sono stati seguiti per un periodo medio di 3,8 anni (range 3,3-4,9). Felodipina è stata somministrata in monoterapia o in associazione con un betabloccante, e/o ACE-inibitore e/o diuretico. Lo studio ha dimostrato il beneficio derivante da una riduzione della PAS e della PAD fino a livelli di 139 e 83 mmHg, rispettivamente.

In base allo studio STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study) condotto in 6614 pazienti di età compresa tra 70 e 84 anni, i calcio antagonisti della classe delle diidropiridine (felodipina e isradipina) hanno dimostrato lo stesso effetto preventivo sulla mortalità e morbilità cardiovascolare di altre classi di medicinali antiipertensivi usati comunemente, come ACE inibitori, beta-bloccanti e diuretici.

Popolazione pediatrica
Vi è una limitata esperienza in studi clinici sull'uso di felodipina in pazienti pediatrici ipertesi. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, di 3 settimane, gruppi di studio paralleli in bambini di età 6-16 anni con ipertensione primaria, gli effetti antipertensivi di felodipina 2,5 mg (n = 33), 5 mg (n = 33) e 10 mg (n = 31) una volta al giorno, sono stati confrontati con placebo (n = 35). Lo studio non è riuscito a dimostrare l'efficacia di felodipina nel ridurre la pressione arteriosa nei bambini di età tra 6-16 anni (vedi paragrafo 4.2).
Gli effetti a lungo termine di felodipina sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo generale non sono stati studiati. L'efficacia a lungo termine della terapia antipertensiva come terapia nell'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in età adulta non è ancora stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione orale delle compresse a rilascio prolungato, felodipina viene completamente assorbita nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità sistemica di felodipina è di circa il 15% ed è indipendente dalla dose nell'ambito del range terapeutico. Le compresse a rilascio prolungato determinano una prolungata fase di assorbimento di felodipina. Ciò dà luogo ad una curva di concentrazione plasmatica uniforme e a concentrazioni terapeutiche ancora presenti 24 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche massime (t_{max}) con la forma a rilascio prolungato sono raggiunte dopo 3-5 ore. La percentuale ma non l'entità dell'assorbimento della felodipina è aumentata con l'assunzione di cibo ad alto contenuto di grassi.

Distribuzione

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il legame della felodipina con le proteine plasmatiche è circa del 99%, prevalentemente con la frazione albuminica. Il volume di distribuzione allo steady state è di 10 l/kg.

Biotrasformazione
La felodipina è ampiamente metabolizzata nel fegato attraverso il citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e tutti i metaboliti identificati sono inattivi. La felodipina è un medicinale con elevata clearance, la clearance media del sangue è di 1200 ml/min. Durante trattamenti prolungati non si verifica accumulo significativo.

I pazienti anziani e quelli con ridotta funzionalità epatica hanno in media concentrazioni plasmatiche di felodipina più alte rispetto ai pazienti più giovani. La farmacocinetica di felodipina non cambia nei pazienti con alterata funzionalità renale inclusi i soggetti in emodialisi.

Eliminazione
L'emivita della felodipina nella fase di eliminazione è di circa 25 ore e lo steady state è raggiunto dopo 5 giorni. Durante trattamenti prolungati non c'è rischio di accumulo. Circa il 70% della dose somministrata viene escreta sotto forma di metaboliti nelle urine, la frazione rimanente è escreta nelle feci. Meno dello 0,5% della dose somministrata si trova in forma immodificata nelle urine.

Linearità/Non linearità
Le concentrazioni plasmatiche sono direttamente proporzionali alla dose entro il range terapeutico 2,5-10 mg.

Popolazione pediatrica
In uno studio di farmacocinetica a singola dose (felodipina rilascio prolungato da 5 mg), con un numero limitato di bambini di età compresa tra i 6 ei 16 anni (n = 12) non vi era alcuna relazione apparente tra l'età e AUC, Cmax o emivita di felodipina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva
In uno studio sulla fertilità e la performance riproduttiva generale, condotto su ratti trattati con felodipina è stato osservato nel gruppo trattato con la dose media ed in quello trattato con la dose alta un prolungamento del tempo del parto che ha dato luogo a difficoltà nel travaglio/ aumento delle morti fetali e delle morti post-natali precoci. Questi effetti sono stati attribuiti all'effetto inibitore sulla contrattilità uterina della felodipina ad alte dosi. Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità quando ai ratti sono state somministrate dosi comprese nell'intervallo terapeutico.

Studi sulla riproduzione nel coniglio hanno evidenziato un ingrossamento dose-correlato e reversibile delle ghiandole mammarie nelle madri e anomalie digitali dose-correlate a carico dei feti. Tali anomalie sono state riscontrate quando felodipina è stata somministrata durante le prime fasi dello sviluppo fetale (prima del 15° giorno di gravidanza). In uno studio sulla riproduzione nelle scimmie è stata osservata un anormale posizione della falange distale.

Non ci sono altri risultati preclinici che destino preoccupazioni e i risultati sulla riproduzione sono considerati correlati all'azione farmacologica della felodipina, quando somministrata ad animali normotesi. La rilevanza clinica di questi risultati per i pazienti che ricevono felodipina non è nota. Tuttavia, sulla base delle informazioni del database interno per la sicurezza dei pazienti non sono stati riportati casi di anomalie della falange nei feti/neonati esposti a felodipina nell'utero.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, ipromellosa, povidone, propil-gallato, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Rivestimento delle compresse

Ipromellosa, ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172), titanio diossido (E171), talco, macrogol.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister di PVC/PE/PVDC/alluminio.

Confezione da: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Mylan Spa
Via Vittor pisani 20
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
"10 mg compresse a rilascio prolungato" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623106
"10 mg compresse a rilascio prolungato" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623118
"10 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623120
"10 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623132
"10 mg compresse a rilascio prolungato" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

AIC n. 038623144
"10 mg compresse a rilascio prolungato" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623157
"10 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623169
"10 mg compresse a rilascio prolungato" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623171
"10 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC
AIC n. 038623183

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).