

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Felodipine EG Retard 5 mg tabletten met verlengde afgifte

Felodipine EG Retard 10 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Felodipine EG Retard 5 mg:

1 tablet met verlengde afgifte bevat 5 mg felodipine.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 22,75 mg lactose.

Felodipine EG Retard 10 mg:

1 tablet met verlengde afgifte bevat 10 mg felodipine.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 20,38 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Felodipine EG Retard 5 mg: Lichtroze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met verlengde afgifte met afdruk 5

Felodipine EG Retard 10 mg: Roodbruine, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met verlengde afgifte met afdruk 10

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypertensie

Felodipine EG Retard 5 mg en Felodipine EG Retard 10 mg moeten gewoonlijk als volgt toegediend worden:

De aanbevolen aanvangsdosis is éénmaal daags 5 mg felodipine.

Indien nodig, kan de dosis worden verhoogd tot eenmaal daags 10 mg felodipine of een ander antihypertensieve stof worden toegevoegd. Verhogingen van de dosis dienen met een interval van ten minste 2 weken plaats te vinden. De normale onderhoudsdosis is 5 tot 10 mg eenmaal daags.

De maximale dagelijkse dosis is 10 mg felodipine.

De dosis moet aangepast worden aan de individuele behoeften van de patiënt.

Ouderen

De aanbevolen aanvangsdosis voor oudere patiënten dient te worden aangepast aan de laagst beschikbare dosis. Daaropvolgende verhogingen van de dosissen moeten met uiterste zorg plaatsvinden.

Leverinsufficiëntie

Voor patiënten met een milde tot matige leverfunctievermindering dient de aanbevolen aanvangsdosis te worden verminderd tot de minimale therapeutisch effectieve dosis felodipine. De dosis mag enkel verhoogd worden nadat de voordelen en de risico's zorgvuldig tegen elkaar afgewogen werden (zie rubriek 5.2). Het is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetische eigenschappen worden niet erg beïnvloed bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De klinische ervaring met het gebruik van felodipine bij hypertensieve pediatrische patiënten is beperkt (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

De tabletten met verlengde afgifte dienen 's morgens met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. een glas water, maar GEEN pompelmoessap!) te worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

De tabletten met verlengde afgifte dienen in hun geheel te worden ingenomen en mogen niet gekauwd of geplet worden.

De tabletten mogen nuchter of met een lichte, vet- of koolhydraatarme maaltijd worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Felodipine is gecontraïndiceerd bij patiënten met

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere dihydropyridines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen),
- cardiogene shock,
- ernstige aorta- en mitralisstenose,
- obstructieve hypertrofische cardiomyopathie,
- instabiele angina pectoris,
- acuut myocardinfarct (binnen de 4 à 8 weken van een myocardinfarct),
- gedecompenseerd hartfalen,
- hemodynamisch significante obstructie van de hartkleppen,
- dynamische obstructie van de cardiale uitstroom,
- ernstige leverfunctievermindering,
- een zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Felodipine dient met zorg gebruikt te worden door patiënten met:

- geleidingsstoornissen, gecompenseerd hartfalen, tachycardie en aorta- en/of mitralisklepstenose.
- een milde tot matige leverfunctievermindering, omdat felodipine uitgescheiden wordt door de lever en het antihypertensieve effect daardoor kan toenemen. Een aanpassing van de dosis moet in overweging worden genomen (zie ook rubriek 4.2).
- een ernstige nierfunctievermindering (GFR < 30 ml/min).
- een tweede- of derdegraads AV-block.

Indien de behandeling met felodipine abrupt onderbroken wordt, kan in afzonderlijke gevallen een hypertensieve crisis optreden.

Felodipine kan ernstige hypotensie (vasodilatatie-effect) veroorzaken met daaruit voortvloeiende tachycardie, wat leidt tot myocardiale ischemie bij gevoelige patiënten; daarom kunnen voorbeschikte patiënten een myocardinfarct krijgen (zie rubriek 5.1).

Dihydropyridines kunnen acute hypotensie veroorzaken. In sommige gevallen bestaat er een risico voor hypotensie gelijktijdig met reflextachycardie (paradoxe angina) (zie rubriek 5.1).

Felodipine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4-enzymes. Daarom moet de combinatie met geneesmiddelen die potentiële CYP3A4-inhibitoren of induceerders zijn, worden vermeden (zie rubriek 4.5). Om dezelfde reden dient de gelijktijdige inname van pompelmoessap te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Felodipine is een CYP3A4-substraat. Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren of remmen zullen een grote invloed hebben op de felodipineconcentraties.

Het antihypertensieve effect van felodipine kan door andere antihypertensiva en tricyclische antidepressiva worden versterkt.

Interacties die leiden tot een toename van de plasmaconcentratie van felodipine

Gelijktijdige inname van felodipine en geneesmiddelen die het cytochroom P450 iso-enzym 3A4 van de lever inhiberen (b.v. cimetidine, azole antifungals [itraconazol, ketoconazol], macrolide antibiotica [erythromycine] of HIV protease-inhibitoren [bijv. ritonavir]) leidt tot verhoogde plasmaspiegels van felodipine (zie rubriek 4.4). Pompelmoessap leidt tot verhoogde piekplasmaspiegels en biologische beschikbaarheid, mogelijk door interactie met flavonoïden in het fruitsap. Daarom mag pompelmoessap niet samen met felodipine worden genomen.

Interacties die leiden tot een afname van de plasmaconcentratie van felodipine

De gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen zoals carbamazepine, fenytoïne en barbituraten (b.v. fenobarbital) en rifampicine vermindert de plasmaspiegels van felodipine via enzyminductie in de lever (cytochroom P₄₅₀-systeem). Een gelijkaardig effect is te verwachten met Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*), efavirenz en nevirapine. Daarom kan een dosisverhoging van felodipine nodig zijn.

Bijkomende interacties

Hydrochloorthiazide kan het antihypertensieve effect van felodipine versterken.

Felodipine kan leiden tot een stijging van de C_{max} van ciclosporine. Bovendien kan ciclosporine het felodipinemetabolisme remmen, wat een potentieel risico voor felodipinetoxiciteit met zich kan brengen.

De bloedspiegels van digoxine verhogen bij gelijktijdige toediening van felodipine. Daarom moet rekening worden gehouden met een verlaging van de digoxinedosis wanneer de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

Felodipine kan de concentratie van tacrolimus doen toenemen. Bij gelijktijdig gebruik moet de serumconcentratie van tacrolimus opgevolgd worden en is het mogelijk dat de dosis van tacrolimus moet worden aangepast.

De hoge bindingsgraad van felodipine aan plasma-eiwitten lijkt geen invloed te hebben op de vrije fractie van andere sterk gebonden geneesmiddelen zoals warfarine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Felodipine is gedurende de hele zwangerschap gecontraïndiceerd, daar dierproeven schade aan de foetus hebben uitgewezen (zie rubriek 5.3). Zwangerschap moet uitgesloten zijn alvorens een behandeling met felodipine te starten.

Borstvoeding

Felodipine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Indien de moeder die borstvoeding geeft een therapeutische dosis felodipine inneemt, absorbeert de zuigeling die uitsluitend borstvoeding krijgt slechts een erg lage dosis van het actieve bestanddeel met de moedermelk. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de risico's voor de zuigeling. Daarom zal men uit voorzorg borstvoeding stopzetten tijdens de behandeling.

Vruchtbaarheid

Gegevens over de vruchtbaarheid bij patiënten zijn niet beschikbaar (zie ook rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Een behandeling met felodipine vereist een regelmatige medische controle. Felodipine kan de individuele reacties dusdanig beïnvloeden dat het vermogen om actief deel te nemen aan het verkeer of om machines te bedienen of om te werken zonder gepaste voorzorgsmaatregelen verminderd wordt, omdat af en toe duizeligheid of vermoeidheid kan optreden. Dat is voornamelijk het geval bij aanvang van de behandeling of wanneer de dosis verhoogd wordt of wanneer de medicatie gewijzigd wordt, alsook na gelijktijdige inname van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Zoals andere arteriële vasodilatoren kan felodipine oorzaak zijn van roodheid in het aangezicht, hoofdpijn, hartkloppingen, duizeligheid en vermoeidheid. De meeste van deze reacties zijn afhankelijk van de dosis en doen zich voor in het begin van de behandeling of na een toename van de dosis. Als deze verschijnselen zich voordoen, zijn ze gewoonlijk tijdelijk en verminderen ze bij verdere behandeling.

Zoals met andere dihydropyridines kan een dosisafhankelijk oedeem van de enkels optreden bij patiënten behandeld met felodipine. Dit is het gevolg van precapillaire vasodilatatie en houdt geen verband met een veralgemeende vochtretentie. Ervaring uit klinische studies heeft aangetoond dat 2 % van de patiënten de behandeling onderbraken als gevolg van een enkelzwellings.

Zoals met andere calciumantagonisten werd bij patiënten met een uitgesproken gingivitis of parodontitis een lichte zwelling van het tandvles gerapporteerd. Een zorgvuldige tandhygiëne maakt het mogelijk deze zwelling van het tandvles te voorkomen of te doen verdwijnen.

Onderstaande bijwerkingen werden geïdentificeerd op basis van klinische studies en postmarketingbewaking.

In dit deel worden frequenties van bijwerkingen als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn (voornamelijk bij aanvang van de behandeling, wanneer de dosis verhoogd wordt of wanneer hoge doses toegediend worden. Over het algemeen nemen deze effecten af bij een voortgezette behandeling.)

Soms: Duizeligheid, paresthesie, tremor, rusteloosheid

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer vaak: Tinnitus (oorsuizen) (voornamelijk bij aanvang van de behandeling, wanneer de dosis verhoogd wordt of wanneer hoge doses toegediend worden. Over het algemeen nemen deze effecten af bij een voortgezette behandeling.)

Hartaandoeningen

Vaak: Angina pectoris (voornamelijk bij aanvang van de behandeling); toename van de frequentie, duur en ernst van de angina pectorisaanvallen bij patiënten met een reeds bestaande angina pectoris.

Soms: Palpaties, tachycardie

Zeer zelden: Hartinfarct

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Roodheid (voornamelijk bij aanvang van de behandeling, wanneer de dosis verhoogd wordt of wanneer hoge doses toegediend worden. Over het algemeen nemen deze effecten af bij een voortgezette behandeling.)

Soms: Hypotensie, syncope

Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: Gastro-intestinale klachten (b.v. nausea, buikpijn, braken, diarree, constipatie), gingivale hyperplasie en gingivitis

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Leverfunctiestoornissen, toename van de leverenzymen (bijv. verhoogde concentratie van transaminasen)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Huid- en overgevoeligheidsreacties zoals pruritus, urticaria, exantheem en fotosensibilisatie

Zelden: leukocytoclastische vasculitis

Zeer zelden: Exfoliatieve dermatitis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Myalgie, artralgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: Pollakiurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: Erectiestoornissen / seksuele stoornissen

Zeer zelden: Gynaecomastie, menorrhagie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Perifeer oedeem (de graad van enkelzwellings is afhankelijk van de dosis).

Soms: Vermoeidheid, gewichtstoename, zweten

Zeer zelden: Overgevoeligheidsreacties, bijv. angio-oedeem, koorts

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Een overdosering kan leiden tot overmatige perifere vasodilatatie met een uitgesproken hypotensie en soms tot bradycardie.

Behandeling

Actieve kool en maagspoeling indien nodig.

De therapeutische maatregelen moeten gericht zijn op eliminatie van het actieve bestanddeel en het bewaken van de vitale functies. Indien ernstige hypotensie optreedt, moet een symptomatische behandeling plaatsvinden, de patiënt moet met de benen opgeheven in een achteroverhellende positie geplaatst worden. Indien bradycardie gelijktijdig optreedt, dient atropine (0,5 – 1,0 mg) intraveneus toegediend te worden. Bijkomende intraveneuze vloeistoffen (bijv. glucose, zout of dextran) dienen voorzichtig onder hemodynamische supervisie te worden toegediend om overbelasting van het hart te voorkomen. Ook sympathicomimetica met een overheersend effect op de α_1 -adrenerge receptor (zoals dobutamine, dopamine, norepinefrine of adrenaline) kunnen worden toegediend als de bovenvermelde maatregelen onvoldoende zijn. De dosis hangt af van de bereikte doeltreffendheid.

Felodipine is slechts minimaal (ongeveer 9%) dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Calciumkanaalblokkers, dihydropyridinederivaten

ATC-code: C08C A02

Werkingsmechanisme

Felodipine is een calciumantagonist die behoort tot de dihydropyridine-klasse van calciumkanaalblokkers. Calciumantagonisten interfereren met het voltage-afhankelijke L-type (traag) calciumkanalen in de plasmamembranen van de gladde spiercellen en reduceren de toevoer van calciumionen. Dit leidt tot vasodilatatie.

Farmacodynamische effecten

Felodipine vertoont een grotere selectiviteit voor vasculaire gladde spieren dan voor de spieren van het myocard. Felodipine dilateert selectief arteriolen zonder enig effect op de veneuze aders. Felodipine leidt via vasodilatatie tot een dosisgerelateerde daling van de bloeddruk en bijgevolg tot een daling van de perifere vaatweerstand. Het vermindert zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Het hemodynamische effect van felodipine gaat gepaard met reflextachycardie (baroreceptorgemedieerd). Bij therapeutische doses heeft felodipine geen direct effect op de hartcontractiliteit of op de geleiding in het hart. Felodipine verlaagt de renale vaatweerstand. Het glomerulaire filtratiegehalte blijft ongewijzigd.

Felodipine heeft een zwak natriuretisch/diuretisch effect and veroorzaakt geen vochtretentie.

Felodipine kan gebruikt worden als een monotherapie maar ook gelijktijdig met beta-blokkers, diuretica en ACE-inhibitoren.

Pediatrische patiënten

De klinische ervaring met het gebruik van felodipine bij hypertensieve pediatrische patiënten is beperkt. In een gerandomiseerde, dubbelblinde, 3 weken durende parallelle groepstudie bij kinderen van 6 tot 16 jaar met primaire hypertensie, werden de antihypertensieve effecten van eenmaal daags 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33) en 10 mg (n=31) felodipine vergeleken met placebo (n=35). De studie kon de bloeddrukverlagende werkzaamheid van felodipine bij kinderen van 6 tot 16 jaar niet aantonen. De langetermijneffecten van felodipine op groei, puberteit en algemene ontwikkeling werden niet onderzocht. De werkzaamheid op lange termijn van een antihypertensieve behandeling toegepast als kind teneinde de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit als volwassene te verminderen, werd ook niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt felodipine volledig geabsorbeerd. De piekplasmaconcentraties worden bij de vorm met verlengde afgifte na 3 – 5 uur bereikt en leiden tot gelijkmatige felodipine plasmaconcentraties binnen de therapeutische hoeveelheid voor 24 uur. Ongeveer drie dagen na aanvang van de behandeling worden constante plasmaconcentraties bereikt. Door een aanzienlijk “first pass” effect is slechts ongeveer 15% van de toegediende dosis systemisch beschikbaar.

Verdeling

Felodipine wordt voor > 99% aan plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume bedraagt 10 l/kg bij steady-state, zodat felodipine in grote mate in het weefsel gedistribueerd wordt. Er is geen belangrijke accumulatie tijdens een lange termijn-behandeling.

Biotransformatie

Felodipine wordt in grote mate in de lever gemetaboliseerd door CYP3A4. Alle geïdentificeerde metabolieten zijn inactief.

Eliminatie

In de urine wordt geen onveranderde moedersubstantie gedetecteerd. De gemiddelde halfwaardetijd van felodipine in de terminale fase bedraagt 25 uur. De inactieve hydrofiele metabolieten die gevormd worden door biotransformatie in de lever, worden voornamelijk via de nieren geëlimineerd (tot ongeveer 70%) en de resterende fractie wordt via de faeces uitgescheiden. De gemiddelde plasmaklaring bedraagt 1100 ml/l en is afhankelijk van de bloedstroom in de lever.

In een farmacokinetische studie met één enkele dosis (5 mg felodipine met verlengde afgifte) bij een beperkt aantal kinderen tussen 6 en 16 jaar (n=12), was er geen duidelijk verband tussen de leeftijd en de AUC, de C_{max} of de halfwaardetijd van felodipine.

Ouderen

Verhoogde plasmaconcentraties werden gemeten bij oudere patiënten.

Leverinsufficiëntie

Verhoogde plasmaconcentraties tot 100 % werden gemeten bij patiënten met verminderde leverfunctie.

Nierinsufficiëntie

Een verminderde nierfunctie heeft geen invloed op de farmacokinetiek van felodipine, alhoewel accumulatie van inactieve metabolieten optreedt bij nierfalen.

Invloed van voedsel

Het gehalte maar niet de mate van absorptie wordt beïnvloed door de gelijktijdige inname van vetrijk voedsel. De $C_{\max}$ was 2 à 2,5 maal hoger na inname van een erg vetrijke maaltijd vergeleken met een karige maaltijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Bij studies op dieren met betrekking tot de reproductie werden nadelige invloeden gevonden. De effecten op ratten (verlengde zwangerschapsduur en moeilijke bevalling) en konijnen (verminderde ontwikkeling van vingers en tenen, vermoedelijk te wijten aan een verminderde doorbloeding van de placenta) lieten geen aanwijzingen zien van een direct teratogeen effect, maar duiden op secundaire gevolgen van het farmacodynamisch effect. Bij apen kwamen abnormaliteiten aan vingers en tenen voor. De betekenis van deze vaststellingen voor de mens is niet gekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

lactosemonohydraat
microkristallijne cellulose
hypromellose
povidone
propylgallaat
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

hypromellose
rood ijzeroxide (E 172)
geel ijzeroxide (E 172)
titaandioxide (E 171)
talk
propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 250, 500 en 1000 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen specifieke vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 BRUSSEL

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Felodipine EG Retard 5 mg filmomhulde tabletten met verlengde afgifte:

BE238061

Felodipine EG Retard 10 mg filmomhulde tabletten met verlengde afgifte:

BE238077

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

01.07.2002 / 09/02/2009

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2019.

Datum van herziening van de tekst: 07/2019.