

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prevex 5 mg compresse a rilascio prolungato  
Prevex 10 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **Prevex 5 mg compresse a rilascio prolungato**

Una compressa a rilascio prolungato contiene:  
*Principio attivo:* felodipina 5 mg.

#### **Prevex 10 mg compresse a rilascio prolungato**

Una compressa a rilascio prolungato contiene:  
*Principio attivo:* felodipina 10 mg.

Per gli eccipienti vedere 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione arteriosa. Angina pectoris.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose deve essere adattata individualmente.

##### Iperensione arteriosa

Il trattamento dovrebbe iniziare con una singola somministrazione giornaliera di una compressa di Prevex 5 mg. In caso di necessità la dose può essere ulteriormente aumentata o può essere aggiunto un altro trattamento antiipertensivo. Le dosi abituali di mantenimento sono 5 o 10 mg di Prevex una volta al giorno.

Pazienti anziani (oltre i 65 anni d'età) e pazienti con alterazioni a livello epatico possono presentare concentrazioni plasmatiche elevate di felodipina; si raccomanda di iniziare il trattamento con il dosaggio più basso di felodipina.

##### Angina pectoris

Il trattamento dovrebbe iniziare con una compressa di Prevex 5 mg al giorno, aumentando a 10 mg al giorno, se necessario.

##### Somministrazione

La compressa dovrebbe essere assunta al mattino, deglutita intera con acqua e non deve essere spezzata, frantumata o masticata. Le compresse possono essere assunte a stomaco vuoto o dopo un pasto leggero povero in grassi o carboidrati.

Nei bambini la sicurezza e l'efficacia della felodipina non è stata stabilita.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri calcio-antagonisti diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza cardiaca in fase di scompenso. Infarto miocardico acuto. Angina pectoris instabile. Stenosi aortica. Gravidanza accertata o presunta.

Allattamento: vedere 4.6.

#### 4.4 **Avvertenze Speciali e opportune precauzioni d'impiego**

Utilizzare con estrema cautela in pazienti con scompenso cardiaco congestizio (specialmente in terapia di combinazione con i beta-bloccanti).

Felodipina, come altri vasodilatatori arteriolari, può causare in rari casi una marcata ipotensione che, in soggetti predisposti, potrebbe causare ischemia miocardica.

E' possibile un'esacerbazione dell'angina all'inizio del trattamento e nel corso dell'incremento della dose. Reazioni cutanee persistenti indotte dai calcio-antagonisti sono progredite, in alcuni casi, fino ad una dermatite esfoliativa o ad un eritema multiforme; in queste situazioni è opportuno interrompere la terapia. Usare con cautela nei soggetti ipotesi.

Usare con cautela nei pazienti con ipermotilità gastrointestinale e ostruzione gastrointestinale.

**Il medicinale contiene lattosio non è quindi adatto per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.**

#### 4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazioni**

La concomitante somministrazione di sostanze che interferiscono con il sistema enzimatico del citocromo P450 3A4 può influenzare le concentrazioni plasmatiche dei calcio-antagonisti diidropiridinici come felodipina. Gli inibitori enzimatici, come cimetidina, eritromicina, itraconazolo, ketoconazolo e certi flavonoidi presenti nel succo di pompelmo, aumentano le concentrazioni plasmatiche di felodipina e di conseguenza ne determinano un maggior effetto (ipotensione più marcata e aumento della frequenza cardiaca).

La concomitante assunzione di induttori farmaco-metabolici, come fenitoina, carbamazepina, o barbiturici, può determinare una diminuzione dei livelli plasmatici di felodipina.

Le concentrazioni plasmatiche di digossina aumentano durante la simultanea somministrazione di felodipina; può rendersi quindi necessario ridurre i dosaggi di digossina in caso di trattamento contemporaneo con i due farmaci.

Felodipina non produce variazioni delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina. L'elevato grado di legame alle proteine plasmatiche non sembra modificare la frazione libera di altri farmaci estesamente legati, quali il warfarin.

La felodipina può aumentare la concentrazione del tacrolimo. Quando assunti insieme, le concentrazioni sieriche di tacrolimo devono essere controllate e il dosaggio del tacrolimo potrebbe necessitare un aggiustamento.

#### 4.6 **Gravidanza e allattamento**

Felodipina non va somministrata in gravidanza accertata o presunta. Felodipina viene escreta nel latte materno; se ne sconsiglia l'uso durante l'allattamento.

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

Nessun effetto noto.

#### 4.8 **Effetti indesiderati**

Come altri vasodilatatori arteriolari, felodipina può causare, in alcuni pazienti vampate, cefalea, palpitazioni, vertigini, affaticabilità. La maggior parte di queste reazioni è dose dipendente ed appare all'inizio del trattamento o dopo un aumento della dose. Nel caso si presentassero, queste reazioni sono lievi e transitorie e diminuiscono con il passare del tempo.

Felodipina, come altri diidropiridinici, può causare edema alle caviglie a causa della vasodilatazione precapillare (tuttavia tale edema non è correlato a ritenzione idrica generalizzata).

Come per gli altri calcio-antagonisti, 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.

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate durante studi clinici e attraverso la raccolta dei dati di farmacovigilanza.

Comuni (frequenza > 1/100)

Sistema nervoso centrale e periferico	Cefalea
Cute	Vampate
Vascolare (extracardiaci)	Edema periferico

Non comuni (frequenza tra 1/1000 e < 1/100)

Sistema cardiovascolare	Tachicardia, palpitazioni
Sistema nervoso centrale e periferico	Vertigini, parestesie
Sistema gastrointestinale	Nausea
Cute	Rash, prurito
Sistemici	Astenia

Rari (frequenza tra 1/10.000 e 1/1000)

Sistema cardiovascolare	Sincope
Sistema gastrointestinale	Vomito
Sistema muscolo-scheletrico	Artralgia, mialgia
Psichiatrici	Impotenza, alterazioni della sfera sessuale
Cute	Orticaria

Molto rari (frequenza 1/10.000)

Sistema gastrointestinale	Iperplasia gengivale
Epatici	Aumento degli enzimi epatici
Cute	Reazioni di fotosensibilità
Sistema urinario	Pollachiuria
Sistemici	Reazioni di ipersensibilità ad es. angioedema, febbre

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante la terapia con calcio-antagonisti: alterazione della crasi ematica, disturbi della visione, ginecomastia, dispnea, tosse, dermatite esfoliativa ed eritema multiforme.

#### 4.9 Sovradosaggio

**Sintomi:** il sovradosaggio può causare eccessiva vasodilatazione periferica, con ipotensione marcata e talvolta bradicardia.

**Trattamento:** se appropriato o indicato, indurre il vomito o praticare lavanda gastrica. 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 (saline, di glucosio o di destrano).

Se le misure sovradescritte dovessero essere insufficienti, si possono somministrare farmaci simpaticomimetici con effetto prevalente sui recettori adrenergici  $\alpha_1$ .

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica:** Derivato diidropiridinico ad attività antiipertensiva e antianginosa.

**Codice ATC:** C08CA02

Felodipina è un calcio-antagonista altamente selettivo a livello vascolare, che riduce la pressione arteriosa attraverso la riduzione delle resistenze vascolari periferiche. 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 felodipina non ha alcun effetto sulla muscolatura liscia della parete venosa, o sul controllo simpatico vasomotorio, non è associata a ipotensione ortostatica. Felodipina possiede un lieve effetto natriuretico e diuretico e non determina ritenzione idrica.

Felodipina è efficace in tutti gli stadi di ipertensione; può essere usata sia in monoterapia sia in combinazione con altri farmaci antiipertensivi, ad esempio con beta-bloccanti, diuretici o ACE-inibitori, allo scopo di aumentare l'effetto antiipertensivo. Felodipina è efficace nel ridurre sia la pressione arteriosa sistolica che diastolica, e può essere usata nel trattamento dell'ipertensione sistolica isolata. Inoltre mantiene la sua azione antiipertensiva durante la concomitante somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

L'effetto antianginoso ed anti-ischemico del farmaco è basato sul 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 coronariche. Felodipina agisce efficacemente sugli episodi di spasmo coronarico.

La riduzione della pressione arteriosa sistemica causata dal farmaco porta ad una diminuzione del post-carico 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. Nei pazienti con angina vasospastica riduce sia l'ischemia miocardica silente che sintomatica.

Il prodotto è efficace e ben tollerato nei pazienti di ogni età e razza anche in presenza di concomitanti malattie come insufficienza cardiaca congestizia, asma ed altre malattie ostruttive polmonari, alterazioni della funzione renale, diabete mellito, gotta, iperlipidemia, morbo di Raynaud ed in pazienti che hanno subito trapianto di rene. Felodipina non ha alcun effetto sui livelli ematici di glucosio o sul profilo lipidico.

### *Sito e meccanismo di azione*

La predominante caratteristica farmacodinamica predominante di felodipina è la sua spiccata selettività vascolare rispetto a quella miocardica. Le cellule muscolari lisce delle arterie di resistenza sono particolarmente sensibili a felodipina.

La molecola inibisce l'eccitabilità e l'attività contrattile delle cellule della muscolatura liscia vascolare agendo sui canali del calcio presenti nella membrana cellulare.

### *Effetti emodinamici*

L'effetto emodinamico primario di felodipina è una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali; ciò 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%. La concentrazione plasmatica di felodipina è direttamente correlata 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. Nei pazienti con insufficienza cardiaca felodipina agisce favorevolmente sulla funzione ventricolare sinistra, come dimostra la misurazione della frazione di eiezione o della gittata sistolica, e non causa attivazione neuro-ormonale. Tuttavia felodipina non influenza la sopravvivenza.

In pazienti con ipertensione o angina pectoris può essere usata anche in presenza di disfunzione ventricolare sinistra.

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

### *Effetti renali*

Felodipina esercita un effetto natriuretico e diuretico grazie alla riduzione del riassorbimento tubulare del sodio filtrato. Ciò spiega l'assenza di ritenzione idrosalina osservata con altri vasodilatatori. Felodipina non modifica l'escrezione giornaliera di potassio. Le resistenze vascolari renali vengono ridotte da felodipina.

La normale velocità di filtrazione glomerulare rimane invariata. Nei pazienti con ridotta funzione renale la velocità di filtrazione glomerulare può aumentare. Il farmaco 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 ripristinare precocemente la funzione del rene trapiantato.

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

Un totale di 18.790 pazienti ipertesi (PAD 100-115 mmHg) di età compresa fra 50-80 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 beta-bloccante, 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. Si calcola che l'abbassamento della pressione diastolica da 105 mmHg a 83 mmHg possa prevenire da 5 a 10 eventi cardiovascolari maggiori ogni 1000 pazienti trattati per un anno.

Ciò implica una riduzione del rischio pari al 30%. Il beneficio era particolarmente evidente nel sottogruppo di pazienti con diabete mellito.

## 5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento e distribuzione*

Dopo somministrazione orale delle compresse a rilascio prolungato, felodipina è completamente assorbita nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità sistemica è di circa il 15% ed è indipendente dalla dose nell'ambito del range terapeutico.

Il legame con le proteine plasmatiche è del 99%, prevalentemente con la frazione albuminica.

Le compresse a rilascio prolungato determinano una prolungata fase di assorbimento di felodipina. Ciò dà luogo ad una curva di concentrazione plasmatica uniforme e concentrazioni terapeutiche ancora presenti 24 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche sono direttamente proporzionali alla dose nel range terapeutico.

### *Metabolismo ed eliminazione*

Felodipina viene estensivamente metabolizzata a livello epatico, e tutti i metaboliti identificati sono inattivi.

La clearance media della felodipina è elevata con valori medi di 1200 ml/min. L'emivita media di eliminazione è di circa 24 ore. Durante trattamenti prolungati non si verifica accumulo.

Circa il 70% della dose somministrata viene escreta sotto forma di metaboliti nelle urine, il resto nelle feci. Meno dello 0,5% della dose somministrata viene escreta in forma immodificata nelle urine.

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

## 5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

### *Tossicità riproduttiva*

In uno studio sulla fertilità e la performance riproduttiva generale, condotto sui ratti trattati con felodipina è stato osservato nel gruppo trattato con la dose media ed in quello 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. A dosi terapeutiche il farmaco non ha causato disturbi della fertilità nel ratto.

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 si riscontrano quando il farmaco veniva somministrato durante le prime fasi dello sviluppo fetale (prima del 15° giorno di gravidanza).

La felodipina è risultata essere priva di potere mutageno.

## 6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### 6.1 **Elenco degli eccipienti**

Olio di ricino idrogenato 40 polioossilato, idrossipropilcellulosa, propilgallato, ipromellosa, alluminio silicato, cellulosa microcristallina, lattosio, sodio stearilfumarato, macrogol 6000, titanio diossido, ferro ossido giallo, ferro ossido rosso, cera carnauba.

**6.2 Incompatibilità**

Nessuna incompatibilità nota.

**6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 30°C

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di alluminio o PVC/PVDC.

Prevex 5 mg compresse a rilascio prolungato: Astuccio da 28 compresse

Prevex 10 mg compresse a rilascio prolungato: Astuccio da 14 compresse

**6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione**

Nessuna.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Simesa S.p.A.

Palazzo Galileo, Via F. Sforza 20080 Basiglio (Milano)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Prevex 5 mg compresse a rilascio prolungato –28 compresse A.I.C.: 027372010

Prevex 10 mg compresse a rilascio prolungato-14 compresse A.I.C.: 027372022

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 17.12.91

Rinnovo: 02/01/2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Novembre 2007