

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФелоХЕКСАЛ 10 mg таблетки с удължено освобождаване
FeloHEXAL 10 mg prolonged release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа 10 mg фелодипин (*felodipine*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Светло червени до сиво червени кръгли, биконвексни таблетки с удължено освобождаване, с релефен надпис F10 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония
Стабилна ангина пекторис

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната поддържаща доза е 5-10 mg фелодипин веднъж дневно. Повишаването на дозата трябва да се извършва през интервали най-малко от 2 седмици. Максималната дневна доза е 10 mg фелодипин.

Хипертония

Дозата трябва да се определя индивидуално. Лечението може да започне с 5 mg веднъж дневно. В зависимост от отговора на пациента дозата може, ако е необходимо, да се намали до 2,5 mg или да се увеличи до 10 mg дневно. Ако е необходимо, може да се включи и друго антихипертензивно лекарство.

Обичайната поддържаща доза е 5 mg веднъж дневно.

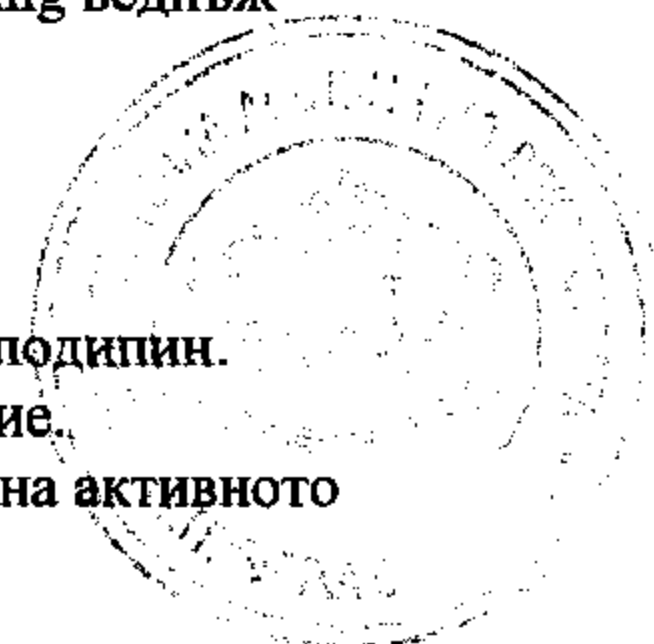
Стабилна ангина пекторис

Дозата трябва да се определя индивидуално. Лечението трябва да започне с 5 mg веднъж дневно и ако е необходимо, дозата се повишава до 10 mg веднъж дневно.

Пациенти в старческа възраст

При започване на лечение трябва да се приложи възможно най-ниската доза. Препоръчителната начална доза при пациенти в старческа възраст е 2,5 mg фелодипин. Последващо увеличаване на дозата трябва да се извършва с повишено внимание. За дози от 2,5 mg трябва да се прилага продукт със съответната концентрация на активното вещество.

ИЗДАВАЩИ ИСТОЧНИК: БИОНАТЪР - БЪЛГАРИЯ	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Дата на издаване №	20040367
Регистрационен №	30171 / 16-07-2015
Издаващият №	



Пациенти с нарушения в бъбречната функция

Фармакокинетиката не е била нарушена значително при пациенти с леко до средно тежко нарушение на бъбречната функция. Не се налага корекция на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция.

При пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция приложението на фелодипин е противопоказано (вижте точки 4.3 и 5.2).

Пациенти с нарушения в чернодробната функция

При пациенти с нарушена чернодробна функция може да се наблюдават повишени плазмени концентрации на фелодипин и затова такива пациенти се повлияват и от по-ниски дози (вижте точка 4.4).

При пациенти с леко до средно тежко нарушение на чернодробната функция началната доза трябва да бъде намалена до минималната терапевтично ефективна доза фелодипин. Дозата трябва да се повишава само след внимателна преценка на съотношението полза/риск (вижте точка 5.2). При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция приложението на продукта е противопоказано.

За дози от 2,5 mg трябва да се прилага продукт със съответното количество на лекарственото вещество.

Педиатрична популация

Опитът от клиничните проучвания за употребата на фелодипин при хипертензивни педиатрични пациенти е ограничен (вижте точки 5.1 и 5.2).

Начин и продължителност на употреба:

Таблетките с удължено освобождаване трябва да се приемат сутрин с достатъчно количество течност (напр. чаша с вода, но не трябва да се приемат със сок от грейпфрут) (вижте точка 4.5). За да се запази свойството за удължено освобождаване, таблетките трябва да се приемат цели, без да се разделят, сдъвкват или счупват. Таблетките могат да се приемат на празен стомах или с лека храна, бедна на мазнини и въглехидрати (вижте точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Фелодипин е противопоказан при пациенти със:

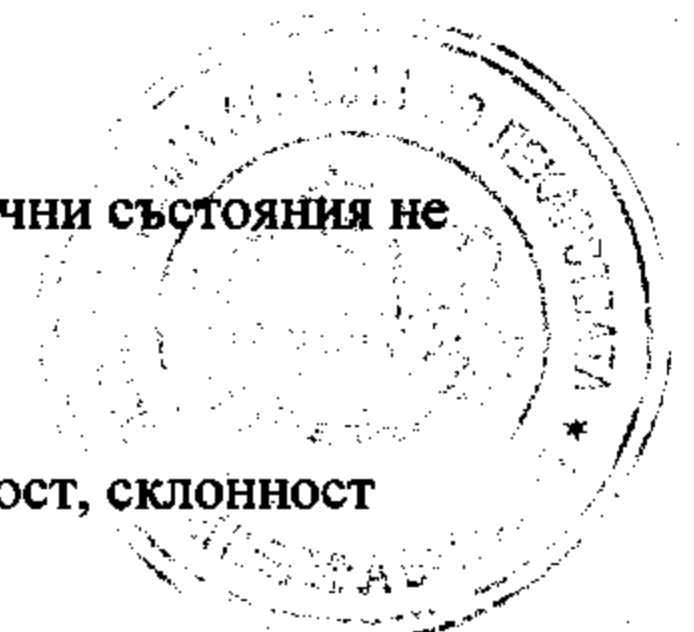
- свръхчувствителност към фелодипин (или други дихидропиридинови) или към някое от помощните вещества, изброени в т.б.1;
- кардиогенен шок (както при другите калциеви антагонисти, лечението трябва да бъде прекъснато при пациенти, които развият кардиогенен шок);
- хемодинамично значима обструкция на сърдечна клапа;
- ограничение (обструкция) в динамичния изходящ дебит на сърцето;
- обструктивна хипертрофична кардиомиопатия;
- нестабилна ангина пекторис;
- остър инфаркт на миокарда (до 4-8 седмици след инфаркт на миокарда);
- декомпенсирана сърдечна недостатъчност;
- прекаран мозъчен инсулт през последните 6 месеца;
- тежка бъбречна недостатъчност (Cl_{cr} под 30 ml/min);
- тежко нарушение на чернодробната функция;
- бременност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността и безопасността на фелодипин за лечение на спешни хипертонични състояния не е била проучвана.

Фелодипин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с:

- нарушения на проводимостта, компенсирани сърдечна недостатъчност, склонност към тахикардия и стеноза на аортната или митралната клапа



- леко до средно тежко нарушение на чернодробната функция и пациенти в напреднала възраст (над 65 год.), тъй като антихипертензивният ефект може да бъде повишен. Необходим е по-чест контрол на артериалното налягане, особено при коригиране на дозата;
- AV-блок II или III степен.

Ако лечението с фелодипин се прекъсне рязко, в някои случаи може да се наблюдава хипертонична криза.

Фелодипин може да предизвика значителна хипотония (вазодилатативен ефект) с последваща тахикардия. Това може да доведе до исхемия на миокарда при чувствителни пациенти, поради което предразположени пациенти могат да развият инфаркт на миокарда (вижте точка 5.1).

Фелодипин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, предразположени към тахикардия.

Фелодипин се елиминира през черния дроб. Затова при пациенти с доказано понижени чернодробни функции могат да се очакват по-високи терапевтични концентрации и засилен клиничен отговор (вижте също точка 4.2).

Фелодипин се метаболизира от CYP3A4 ензими. Поради това комбинации с лекарствени продукти, които са силни инхибитори или индуктори на CYP3A4, трябва да се избягват, тъй като те могат да доведат до понижени или повишени плазмени нива на фелодипин (вижте точка 4.5). Поради същата причина едновременният прием на сок от грейпфрут трябва да се избягва (вижте точка 4.5).

Както при приложение и на други калциеви антагонисти, при пациенти с тежък гингивит и парадонтоза са докладвани случаи на лека гингивална хиперплазия. Тази хиперплазия може да се избегне или намали като се спазва добра хигиена на зъбите.

Таблетките съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, *Lapp*-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фелодипин се метаболизира в черния дроб от цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Едновременната употреба с лекарствени продукти, които взаимодействат с CYP3A4, могат да окажат влияние върху плазмените концентрации на фелодипин.

Ензимни взаимодействия

Субстанции, които оказват инхибиращо или индуциращо въздействие върху изоензима 3A4 на цитохром P450, могат да окажат въздействие върху плазмените нива на фелодипин.

Взаимодействия, водещи до повишени плазмени концентрации на фелодипин
CYP3A4 ензимните инхибитори повишават плазмените концентрации на фелодипин.

C_{max} и AUC на фелодипин се увеличават съответно 8-кратно и 6-кратно, при едновременното му приложение с мощния CYP3A4 инхибитор итраконазол. Когато фелодипин и ериромицин се прилагат едновременно C_{max} и AUC на фелодипин се увеличават около 2,5 пъти. Циметидин увеличава C_{max} и AUC на фелодипин средно с 55%.

Комбинирането с мощни CYP3A4 инхибитори трябва да се избягва.

В случай на клинично значими нежелани лекарствени реакции поради излагане на повишени нива фелодипин, в следствие на комбинирано приложение с мощен CYP3A4 инхибитор, трябва

да се обмисли промяна на дозировката на фелодипин и/или преустановяване на приема на СYP3A4 инхибитор.

Примери:

- Циметидин
- Макролидни антибиотици (еритромицин, телитромицин). При едновременно приложение на фелодипин с еритромицин C_{max} и AUC се повишават около 2,5 пъти.
- Итраконазол. При едновременното приложение на фелодипин с итраконазол C_{max} се повишава 8 пъти, а AUC – 6 пъти.
- Кетоконазол
- Анти HIV-протеазни инхибитори (напр. ритонавир)
- Някои флавоноиди, съдържащи се в сока от грейпфрут.

Сокът от грейпфрут не трябва да се приема едновременно с фелодипин.

Антихипертензивният ефект на фелодипин може да бъде повишен от други антихипертензивни продукти и трициклични антидепресанти.

Взаимодействия, водещи до понижени плазмени концентрации на фелодипин

Ензимните индуктори на системата на цитохром P450 3A4 понижават плазмените концентрации на фелодипин. При прилагане на фелодипин с карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, C_{max} и AUC на фелодипин намаляват съответно с 82% и 96%. Едновременния прием с индуктори на СYP 3A4 трябва да се избягва.

В случай на липса на ефект поради излагане на понижени нива фелодипин, в следствие на комбинирано приложение с мощни СYP3A4 индуктори, трябва да се обмисли промяна на дозировката на фелодипин и/или преустановяване на приема на СYP3A4 индуктора.

Примери:

- Фенитоин.
- Карбамазепин.
- Рифампицин
- Барбитурати (напр. фенобарбитал).
- Ефавиренц
- Невирапин
- *Hypericum perforatum* (жълт кантарион)

Други взаимодействия

Хидрохлортиазид: може да повиши антихипертензивния ефект на фелодипин.

Поради началния салуретичен ефект, фелодипин може да задълбочи съществуваща хипокалиемия при прибавянето на продукта към диуретична терапия.

Циклоспорин: фелодипин не повлиява плазмените концентрации на циклоспорин.

Такролимус: фелодипин може да повиши концентрацията на такролимус. Когато се прилагат едновременно, трябва да се проследява плазмената концентрация на такролимус и дозата му съответно да се коригира.

Дигоксин: плазмената концентрация на дигоксин се повишава при едновременно приложение с фелодипин. Поради тази причина при едновременно приложение на двата продукта е необходимо да се понижи дозата на дигоксин.

Други лекарства с висок афинитет на свързване: високият афинитет на свързване с плазмените белтъци на фелодипин не повлиява несвързаната фракция на други лекарства с висок афинитет на свързване като напр. варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Фелодипин не трябва да се прилага по време на бременност. По време на неклинични проучвания за репродуктивна токсичност са наблюдавани ефекти върху феталното развитие, за които се смята че се дължат на фармакологичните свойства на фелодипин.

Кърмене

Фелодипин е бил установен в кърмата. Поради недостатъчни данни за потенциалния ефект върху детето, употребата му по време на кърмене не се препоръчва.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта върху фертилитета при пациентите. При едно неклинично репродуктивно проучване върху плъхове (вижте също точка 5.3) са установени ефекти върху феталното развитие, но не е установено въздействие върху фертилитета при дози близки до терапевтичните.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фелодипин има леко до умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащ фелодипин, имат главоболие, гадене, замаяност или лесна уморяемост, способността им за реакция може да бъде нарушена. Необходимо е повишено внимание, особено при започване на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При пациентите лекувани с фелодипин може да се появи дозозависим оток на глезените. Той е резултат от прекапиларна вазодилатация и не е свързан с генерализирано задържане на течности.

Фелодипин може да предизвика зачервяване, главоболие, сърцебиене, замаяване и умора. Повечето от тези реакции са дозо-зависими и възникват при започване на лечението или след повишаване на дозата. Ако такива реакции изобщо възникнат, те обикновено са преходни и отшумяват с времето.

Наблюдавани са редки случаи на обърканост и нарушен сън, но не е установена сигурна причинно-следствена връзка с лечението с фелодипин.

Както при други калциеви антагонисти при пациенти с проявен гингивит/периодонтит се наблюдава лека хиперплазия на венците. Това увеличение може да бъде предотвратено чрез старателна дентална хигиена.

Табличен вид на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, са установени в клинични проучвания или при постмаркетингово проследяване. Оценката на нежеланите реакции се основава на следната информация за честотата:

Много чести:	($\geq 1/10$)
Чести:	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечести:	($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
Редки:	($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Много редки:	($< 1/10\ 000$)
С неизвестна честота:	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

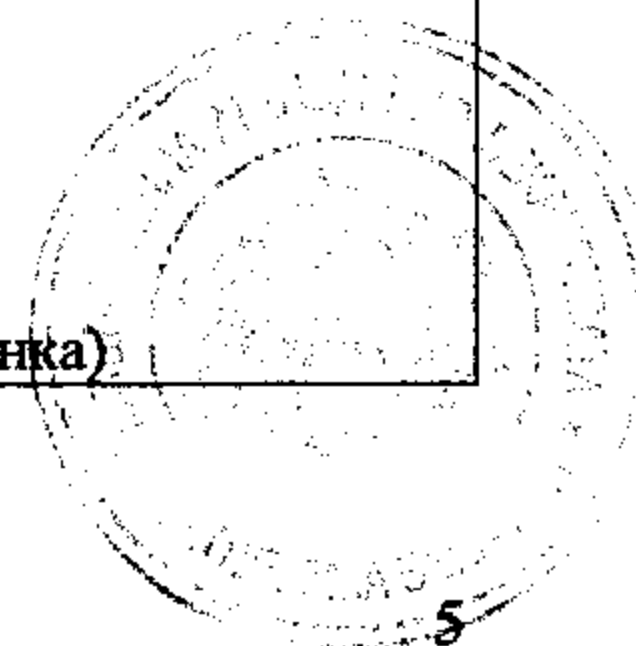


Таблица 1 Нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести Нечести	главоболие парестезия, замайване
Сърдечни нарушения	Нечести	палпитации, тахикардия
Съдови нарушения	Чести Нечести Редки	зачервяване хипотония синкоп
Стомашно-чревни нарушения	Нечести Редки Много редки	гадане, коремна болка повръщане хиперплазия на венците, гингивит
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Повишени чернодробни ензими
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести Редки Много редки	Обрив, сърбеж уртикария реакции на фоточувствителност, левкоцитокластичен васкулит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	полакиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Редки	импотентност/ сексуална дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Нечести Много редки	Периферен оток умора рекции на свръхчувствителност, напр. ангиоедем, втрисане

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране*Симптоми на предозиране*

Предозирането може да доведе до ексцесивна периферна вазодилатация, последваща изразена хипотония и в редки случаи брадикардия.

Лечение при предозиране

Ако е необходимо: Активен въглен и, стомашна промивка, в рамките на 1 час след поглъщането..

Ако се появи тежка хипотония, трябва да се проведе симптоматично лечение, пациентът да се постави в легнало положение с повдигнати крака. В случай на съпътстваща брадикардия трябва да се приложи i.v. атропин (0,5-1,0 mg). Ако това не е достатъчно, трябва да се премине към повишаване на плазмения обем чрез вливане на глюкоза, физиологичен разтвор или декстран. Ако горните мерки са недостатъчни може да се приложат симпатикомиметици с превалиращ ефект върху α_1 -адренорецепторите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

1,4-дихидропиридиново производно (калциев антагонист)
АТС-код: C08CA 02

Фелодипин представлява калциев антагонист от класа на дихидропиридините. Калциевите антагонисти се свързват с волтаж-зависимите L-тип (бавни) калциев канални в плазмените мембрани на гладките мускулни клетки и намаляват входящия поток от калциев йони. Това води до вазодилатация.

Фелодипин е съдовоселективен калциев антагонист: притежава по-силен ефект върху гладката мускулатура на съдовете, отколкото върху сърдечния мускул. Фелодипин дилатира селективно артериолите и няма ефект върху венозните съдове.

Фелодипин води до зависимо от дозата понижаване на кръвното налягане чрез вазодилатация и последваща редуция на периферното съдово съпротивление. Понижава както систолното, така и диастолното кръвно налягане. Хемодинамичният ефект на фелодипин е съпроводен от рефлаторна тахикардия (посредством барорецепторите). Рефлаторната тахикардия не е обичайна при този продукт с удължено освобождаване, особено при продължително приложение.

В терапевтични дози фелодипин няма пряк ефект върху контрактилитета или проводимостта на сърцето. Фелодипин понижава съдовото съпротивление в бъбреците. Степента на гломерулна филтрация остава непроменена.

Фелодипин има слаб натриуретичен/диуретичен ефект и не предизвиква ретенция на течности. Фелодипин може да бъде прилаган като монотерапия, но също и заедно с бета-блокери, диуретици и АСЕ-инхибитори.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Фелодипин се абсорбира напълно след перорално приложение. При таблетките с удължено освобождаване абсорбционната фаза е удължена. За период от време 24 часа се достига равновесна плазмена концентрация на фелодипин в терапевтичния диапазон. Максималната плазмена концентрация се достига след 3-5 часа. Равновесно състояние се достига около 3 дни след началото на терапията. Поради прекомерния ефект на първо преминаване, само около 15% от приложената доза е системно налична.

Разпределение:

Свързването на фелодипин с плазмените протеини е > 99%. Обемът на разпределение е около 10 l/kg в равновесно състояние (steady-state), така че фелодипин показва широко разпределение в тъканите. Няма значимо натрупване по време на продължително приложение.

Метаболизъм:

Фелодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб от CYP3A4. Всички идентифицирани метаболити са неактивни.

Елиминиране:

В урината не се открива непроменена изходна субстанция. Средният полуживот на фелодипин в крайната фаза е 25 часа. Неактивните хидрофилни метаболити, образувани след чернодробната биотрансформация, се елиминират основно през бъбреците (приблизително до 70%), а останалата част се отделя с изпражненията.

Средният плазмен клирънс е 1100 ml/l и зависи от чернодробния кръвоток.

Пациенти в напреднала възраст:

При пациенти в напреднала възраст са измерени повишени плазмени концентрации.

Пациенти с нарушения на чернодробната функция:



При пациенти с нарушена чернодробна функция са измерени повишени плазмени концентрации до 100 %.

Пациенти с нарушения на бъбречната функция:

Нарушението на бъбречната функция не повлиява фармакокинетиката на фелодипин, независимо че при бъбречна недостатъчност се наблюдава кумулиране на неактивните метаболити.

Храна

Според проведените проучвания с таблетки фелодипин, храна, богата на мазнини, може да повлияе фармакокинетичните свойства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични данни, основани на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при повтаряща се доза, генотоксичност и канцерогенен потенциал, не показват особен риск за хората. Проучвания при животни са показали репродуктивни нежелани лекарствени реакции. Ефектите при плъхове (удължаване на бременността и трудно раждане) и зайци (нарушено развитие на дисталните фаланги, основно поради понижена утероплацентарна перфузия) не са доказали директен тератогенен ефект, но показват вторични последствия от фармакодинамичния ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, натриев лаурилсулфат, хидроксипропилметилцелулоза, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат

Филмово покритие: Opadry, white (OY-L 28900) (лактоза монохидрат, хидроксипропилметилцелулоза, макрогол 4000, титанов диоксид), жълт железен оксид, червен железен оксид

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 4 години от датата на производство.

Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

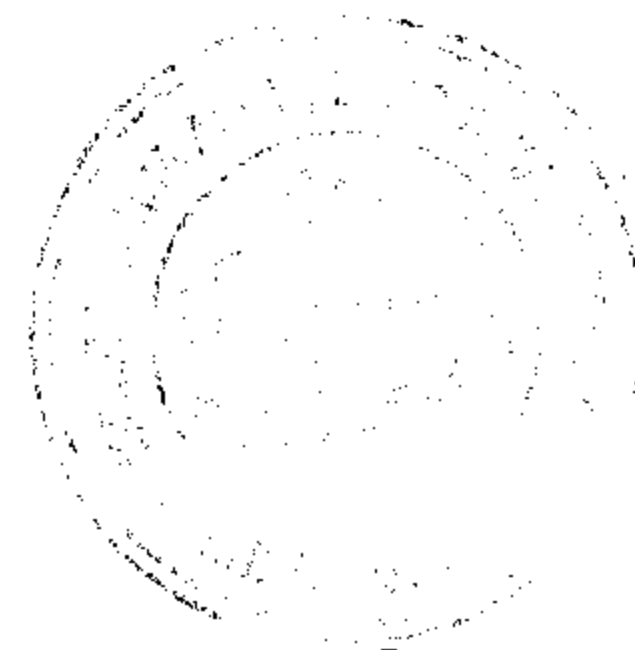
6.5 Данни за опаковката

Блистери от PVC/алуминиево фолио.

Оригинална опаковка, съдържаща 30 и 100 таблетки с удължено освобождаване.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-Holzkirchen, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20040367

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Първо разрешаване: 05.08.2004
Подновяване: 16.09.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2015

