

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20220710/11/2</u>
Разрешение № <u>ВЕ/ММ/МР-60310-2</u>
<u>21-09-2022</u>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пресид 2,5 mg таблетки с удължено освобождаване
Presid 2,5 mg prolonged-release tablets

Пресид 5 mg таблетки с удължено освобождаване
Presid 5 mg prolonged-release tablets

Пресид 10 mg таблетки с удължено освобождаване
Presid 10 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Пресид 2,5 mg таблетки с удължено освобождаване
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 2,5 mg фелодипин (felodipine).

Пресид 5 mg таблетки с удължено освобождаване
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 5 mg фелодипин (felodipine).

Пресид 10 mg таблетки с удължено освобождаване
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 10 mg фелодипин (felodipine).

Помощно вещество с известно действие
Всяка таблетка Пресид 2,5 mg съдържа 25,20 mg лактоза монохидрат.
Всяка таблетка Пресид 5 mg съдържа 23,95 mg лактоза монохидрат.
Всяка таблетка Пресид 10 mg съдържа 21,45 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Пресид 2,5 mg таблетки с удължено освобождаване
Жълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с удължено освобождаване, с означение "2.5" от едната страна на таблетката.

Пресид 5 mg таблетки с удължено освобождаване
Бледорозови, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с удължено освобождаване, с означение "5" от едната страна на таблетката.

Пресид 10 mg таблетки с удължено освобождаване
Червенокафяви, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с удължено освобождаване, с означение "10" от едната страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.
Лечение и профилактика на стабилна и вазоспастична форма на стенокардия.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Дозата трябва да се определя индивидуално. Лечението може да започне с доза от 5 mg веднъж дневно. В зависимост от клиничния отговор на пациента и когато е подходящо, дозата може да бъде понижена до 2,5 mg или повишена до 10 mg дневно. При необходимост може да се добави друго антихипертензивно средство. Стандартната поддържаща доза е 5 mg веднъж дневно.

Стенокардия

Дозата трябва да се определя индивидуално. Лечението трябва да започне с доза от 5 mg веднъж дневно и ако е необходимо да бъде повишена до 10 mg веднъж дневно.

Старческа възраст

Трябва да се обмисли начално лечение с възможно най-ниската доза.

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

При пациенти с нарушена чернодробна функция може да се наблюдават повишени плазмени концентрации на фелодипин и може да се започне лечение с по-ниски дози (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Има ограничен опит от клинични проучвания относно употребата на фелодипин при педиатрични пациенти с хипертония (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат сутрин и да се поглъщат с чаша вода. За да се запази свойството за удължено освобождаване, таблетките не трябва да се разделят, смачкват или дъвчат. Таблетките може да се приемат на гладно или след лека храна, бедна на мазнини или въглехидрати.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Бременност
- Декомпенсирана сърдечна недостатъчност
- Остър инфаркт на миокарда
- Нестабилна стенокардия
- Хемодинамично значима обструкция на сърдечните клапи
- Динамична обструкция на изходящия кръвоток от сърцето

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността и безопасността на фелодипин при лечението на спешни хипертонични състояния не са проучвани.

Фелодипин може да предизвика тежка хипотония с последваща тахикардия. При чувствителни пациенти това може да доведе до миокардна исхемия.

Фелодипин се елиминира през черния дроб. Следователно при пациенти със силно намалена чернодробна функция може да се очакват по-високи терапевтични концентрации и дълъг отговор (вж. точка 4.2).



Едновременното приложение на лекарства, които са мощни индуктори или инхибитори на CYP3 A4 изоензимите води съответно до значимо намаляване или увеличаване на плазмените концентрации на фелодипин. Следователно такива комбинации трябва да се избягват (вж. точка 4.5).

Съобщава се за леко подуване на венците при пациенти, страдащи от гингивит/периодонтит. Подуването може да бъде избегнато или да бъде обратимо при грижлива хигиена на устата.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фелодипин се метаболизира в черния дроб от цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Едновременното приложение на вещества, които оказват влияние върху ензимната система CYP3A4 може да повлияе плазмените концентрации на фелодипин.

Ензимни взаимодействия

Вещества, които инхибират и индуцират изоензим 3A4 на цитохром P450 могат да повлияят плазмените концентрации на фелодипин.

Взаимодействия, които водят до повишени плазмени концентрации на фелодипин

Установено е, че ензимните инхибитори на CYP3A4 увеличават плазмената концентрация на фелодипин. При съпътстващо лечение с мощния инхибитор на CYP3A4 итраконазол, C_{max} и AUC на фелодипин се повишават съответно 8 и 6 пъти. При съпътстващ прием на еритромицин, C_{max} и AUC на фелодипин се повишават приблизително 2,5 пъти. Циметидин повишава C_{max} и AUC на фелодипин с приблизително 55%. Комбинацията със силен инхибитор на CYP3A4 трябва да се избягва.

При клинично значими нежелани реакции, дължащи се на повишена експозиция на фелодипин при комбиниране със силни инхибитори на CYP3A4, трябва да се обмисли корекция на дозата фелодипин и/или прекъсване на лечението с инхибитор на CYP3A4.

Примери:

- циметидин
- еритромицин
- итраконазол
- кетоконазол
- анти-HIV/протеазни инхибитори (напр. ритонавир)
- определени флавоноиди, които се намират в сока от грейпфрут

Сок от грейпфрут не трябва да се приема едновременно с фелодипин таблетки.

Взаимодействия, които водят до понижени плазмени концентрации на фелодипин

Установено е, че ензимните индуктори на цитохром P450 3A4 системата намаляват плазмените концентрации на фелодипин. При съпътстващ прием на карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, C_{max} и AUC на фелодипин се понижават съответно с 82% и 96%. Комбинацията с мощни индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва.

При липса на ефект, който се дължи на понижена експозиция на фелодипин при комбиниране с мощни индуктори на CYP3A4, трябва да се обмисли корекция на дозата фелодипин и/или прекъсване на лечението с индуктори на CYP3A4.

Примери:

- фенитоин



- карбамазепин
- рифампицин
- барбитурати
- ефавиренц
- невирапин
- *Hypericum perforatum* (жълт кантарион)

Други взаимодействия

Такролимус: фелодипин може да повиши плазмената концентрация на такролимус. В случай на едновременно приложение на фелодипин и такролимус, плазмената концентрация на такролимус трябва да се мониторира и може да се наложи дозата на такролимус да бъде коригирана.

Циклоспорин: фелодипин не повлиява плазмената концентрация на циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Фелодипин не трябва да се прилага по време на бременност. В едно неклинично проучване за репродуктивна токсичност, се наблюдават ефекти върху феталното развитие, които се дължат на фармакологичното действие на фелодипин.

Кърмене

Фелодипин се открива в човешкото мляко и поради недостатъчно данни за потенциалния ефект върху кърмачето, лечението не се препоръчва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни относно влиянието на фелодипин върху фертилитета на пациентите. В неклинично проучване на репродуктивността при плъхове (вж. точка 5.3) са наблюдавани ефекти върху развитието на плода, но не и върху фертилитета, при дози близки до терапевтичните.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фелодипин може да повлияе в лека до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, които приемат фелодипин страдат от главоболие, гадене, виене на свят или умора, способността за реагиране може да бъде засегната. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Подобно на други вазодилататори, фелодипин може да причини зачервяване на лицето, главоболие, палпитации, замаяност и умора. Повечето от тези реакции са дозозависими и се появяват в началото на лечението или след повишаване на дозата. Ако възникнат такива реакции, те обикновено са преходни и отзвучават с времето. При пациенти на лечение с фелодипин може да се наблюдава дозозависим оток на глезените, който се дължи на предкапиларна вазодилатация и не е свързан с генерализирано задържане на течности.

Леко подуване на венците се съобщава при пациенти, страдащи от гингивит/периодонтит. Подуването може да бъде избегнато или обратимо при грижлива хигиена на устата.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Изброените по-долу нежелани реакции са установени от клинични проучвания и постмаркетингови наблюдения.

Честотата на нежеланите реакции е определена съгласно следната конвенция: често ($\geq 1/10$), 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 ($< 1/10\,000$).



Таблица 1 Нежелани реакции

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести Нечести	Главоболие Замаяност, парестезии
<i>Сърдечни нарушения</i>	Нечести	Тахикардия, палпитации
<i>Съдови нарушения</i>	Чести Нечести Редки	Зачервяване на лицето Хипотония Синкоп
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Нечести Редки Много редки	Гадене, коремна болка Повръщане Хиперплазия на венците, гингивит
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	Много редки	Повишени нива на чернодробните ензими
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Нечести Редки Много редки	Обрив, пруритус Уртикария Реакции на фоточувствителност, левкоцитокластичен васкулит
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Редки	Атралгия, миалгия
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Много редки	Полакиурия
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	Редки	Импотентност/сексуална дисфункция
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Много чести Нечести Много редки	Периферен оток Умора Реакции на свръхчувствителност, напр. ангиоедем, висока температура

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането може да предизвика значителна периферна вазодилатация с клинично изразена хипотония и понякога с брадикардия.

Лечение

Активен въглен, а при необходимост стомашен лаваж, ако се извърши в рамките на един час след поглъщането.

Ако се наблюдава тежка хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение.

Пациентът трябва да се постави легнал по гръб с повдигнати крака. Ако е налице и брадикардия, трябва да се приложи атропин 0,5–1 mg интравенозно. Ако тези мерки са недостатъчни, плазмения обем трябва да увеличи чрез инфузия напр. на глюкоза, физиологичен разтвор или декстран. Ако изброените по-горе мерки са недостатъчни, може да бъдат приложени симпатикомиметици с доминиращ ефект на α_1 -адренорецептора.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: блокери на калциевите канали, производни на дихидропиридините, АТС код: С08СА02

Механизъм на действие

Фелодипин е съдово селективен калциев антагонист, който понижава артериалното налягане чрез намаляване на резистентността на кръвоносните съдове. Поради високата степен на селективност към гладката мускулатура на артериолите, фелодипин в терапевтични дози няма директен ефект върху сърдечния контрактилитет или проводимост. Тъй като няма ефект върху гладката мускулатура на венозните съдове или адренергичния вазомоторен контрол, фелодипин не е свързан с ортостатична хипотония.

Фелодипин притежава лек натриуретичен/диуретичен ефект и задръжка на течности не възниква.

Фармакодинамични ефект

Фелодипин е ефективен при всички степени на хипертония. Може да се използва като монотерапия или в комбинация с други антихипертензивни средства, напр. бета-адренорецепторни блокери, диуретици или АСЕ-инхибитори, за постигане на по-значим антихипертензивен ефект. Фелодипин намалява както систоличното, така и диастоличното кръвно налягане и може да се използва при изолирана систолична хипертония.

Фелодипин притежава антистенокарден и антиисхемичен ефект поради подобрения баланс между снабдяването с кислород и нуждите на миокарда. Коронарната съдова резистентност е намалена, а коронарният кръвоток и снабдяването на миокарда с кислород са повишени от фелодипин поради дилатацията на епикардиалните артерии и артериоли. Фелодипин ефективно противодейства на коронарния вазоспазъм. Намалението на системното кръвно налягане, предизвикано от фелодипин, води до намаление на левокамерното следнатоварване и на нуждите на миокарда от кислород.

Фелодипин подобрява поносимостта към физически усилия и намалява стенокардните пристъпи при пациентите със стабилна стенокардия при усилие. Фелодипин намалява симптомната и тихата миокардна исхемия при пациенти с вазоспастична ангина. Фелодипин може да се използва като монотерапия или в комбинация с бета-адренорецепторни блокери при пациенти със стабилна стенокардия.

Хемодинамични ефекти

Основният хемодинамичен ефект на фелодипин е намалението на общата периферна съдова резистентност, което води до понижаване на кръвното налягане. Тези ефекти са дозозависими. Обикновено, понижаване на кръвното налягане се установява два часа след първата перорална доза и то продължава най-малко 24 часа, като съотношението минимални/максимални стойности обикновено е доста над 50%.

Плазмените концентрации на фелодипин корелират положително с намалението на общата периферна резистентност и кръвното налягане.

Сърдечни ефекти

Фелодипин в терапевтични дози няма ефект върху сърдечния контрактилитет или атриовентрикуларната проводимост или рефрактерност.

Антихипертензивното лечение с фелодипин е свързано със значима регресия на цялостна левокамерна хипертрофия.



Бъбречни ефекти

Фелодипин има натриуретичен и диуретичен ефект поради намалената тубулна реабсорбция на филтрирания натрий. Фелодипин не повлиява дневната екскреция на калия. Фелодипин намалява резистентността на бъбречните кръвоносни съдове. Фелодипин не повлиява екскрецията на албумин в урината.

При реципиенти на бъбречен трансплантат, лекувани с циклоспорин, фелодипин понижава кръвното налягане и подобрява бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулна филтрация. Фелодипин може да подобри също и ранната функция на бъбречната присадка.

Клинична ефикасност

При клиничното изпитване HOT (Hypertension Optimal Treatment /Оптимално лечение на хипертонията) ефектът върху големите сърдечно-съдови събития (т.е. остър миокарден инфаркт, инсулт и сърдечно-съдова смърт) е изследван по отношение на таргетно диастолично кръвно налягане < 90 mmHg, < 85 mmHg и < 80 mmHg и постигнатото кръвно налягане с фелодипин като основна терапия.

Общо 18 790 пациенти с хипертония (DBP 100-115 mmHg) на възраст 50-80 години са проследявани за среден период от 3,8 години (граница 3,3-4,9). Фелодипин е прилаган като монотерапия или в комбинация с бета блокер и/или ACE-инхибитор и/или диуретик. Клиничното изпитване показва ползи при понижаване на SBP и DBP до 139 и 83 mmHg съответно.

Според клиничното изпитване STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2/ Шведско клинично изпитване при стари пациенти с хипертония-2), проведено при 6614 пациенти на възраст 70-84 години, дихидропиридиновите калциеви антагонисти (фелодипин и израдипин) са показали същия профилактичен ефект върху сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост както другите често използвани класове антихипертензивни лекарства – ACE инхибитори, бета-блокери и диуретици.

Педиатрична популация

Има ограничен опит от клинични изпитвания с употребата на фелодипин при педиатрични пациенти с хипертония. В едно рандомизирано, двойно-сляпо, 3-седмично клинично изпитване с паралелни групи при деца на възраст 6-16 години с първична хипертония антихипертензивните ефекти на фелодипин, прилаган веднъж дневно в дози 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33) и 10 mg (n=31), са сравнени с плацебо (n=35). Клиничното изпитване не успява да докаже ефикасност на фелодипин за понижаване на кръвното налягане при деца на възраст 6-16 години (вж. точка 4.2).

Дългосрочните ефекти на фелодипин върху растежа, пубертетното и общото развитие не са проучени. Дългосрочната ефикасност на антихипертензивната терапия като терапия в детската възраст за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност в зряла възраст също не е установена

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фелодипин е прилаган като таблетки с удължено освобождаване, от които се абсорбира напълно в стомашно-чревния тракт. Системната наличност на фелодипин е приблизително 15% и тя не зависи от дозата в терапевтичните дозови граници. Таблетките с удължено освобождаване имат удължена фаза на абсорбция на фелодипин. Това води до постоянни плазмени концентрации на фелодипин в терапевтичните граници в продължение на 24 часа. При формата с удължено освобождаване максимални плазмени концентрации се достигат след 3 до 5 часа. Скоростта, но не и степента на абсорбция на фелодипин, е повишена, когато той се приема едновременно с храна с високо съдържание на мазнини.



Разпределение

Фелодипин се свързва с плазмените протеини в приблизително 99%. Той се свързва предимно с фракцията на албумина. Обемът на разпределение в стационарно състояние е 10 l/kg.

Биотрансформация

Фелодипин се метаболизира в голяма степен в черния дроб от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и всички идентифицирани метаболити са неактивни. Фелодипин е лекарствено вещество с висок клирънс, като средният клирънс от кръвта е 1200 ml/min. Няма значимо кумулиране по време на продължително лечение.

Пациентите в старческа възраст и пациентите с намалена чернодробна функция имат общо взето по-високи плазмени концентрации на фелодипин от по-младите пациенти. Фармакокинетиката на фелодипин не се променя при пациенти с бъбречно увреждане, включително и болните на хемодиализа.

Елиминиране

Полуживотът на фелодипин в елиминационната фаза е приблизително 25 часа и стационарно състояние се достига след 5 дни. Няма риск от кумулиране по време на продължително лечение. Около 70% от приложената доза се екскретира под формата на метаболити в урината; останалата фракция се екскретира чрез фекалиите. Под 0,5% от дозата се открива непроменена в урината.

Линейност/нелинейност

Плазмените концентрации са право пропорционални на дозата в границите на терапевтичните дози от 2,5 – 10 mg.

Педиатрична популация

В едно фармакокинетично проучване с единична доза (фелодипин с удължено освобождаване 5 mg) при ограничен брой деца на възраст между 6 и 16 години (n=12) няма явна връзка между възрастта и AUC, C_{max} или полуживота на фелодипин.

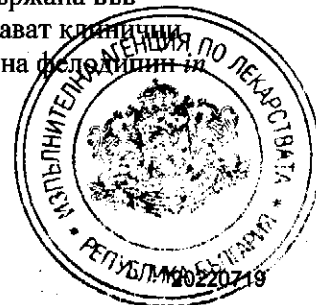
5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност

При едно проучване на фертилитета и общата репродуктивна функция при плъхове, третиращи с фелодипин, е наблюдавано удължаване на раждането, довело до трудно раждане/повишена фетална смъртност и ранна постнатална смъртност в групите със средната и високата доза. Тези ефекти се отдават на инхибиторния ефект на фелодипин във високи дози върху маточния контрактилитет. Не са наблюдавани нарушения на фертилитета, когато на плъховете са давани дози в терапевтичните граници.

Проучвания по отношение на репродукцията при зайци са показали свързано с дозата обратимо увеличение на млечните жлези на родителите и свързани с дозата малформации на пръстите при фетусите. Малформации на фетусите се индуцират, когато фелодипин се прилага по време на ранното фетално развитие (преди ден 15 на бременността). В едно проучване на репродукцията при маймуни се установява абнормна позиция на дисталната(ите) фаланга(и).

Няма други предклинични находки, които да предизвикват загриженост, и се счита, че резултатите от проучванията по отношение на репродукцията са свързани с фармакологичното действие на фелодипин, прилаган при нормотензивни животни. Значението на тези находки за пациентите, получаващи фелодипин, не е известно. В информацията, поддържана във вътрешните бази-данни за безопасността на пациентите, обаче не се съобщават клинични случаи на промени на фалангите при фетусите/новородените с експозиция на фелодипин *in utero*.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пресид 2,5 mg

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Хипромелоза 2910/50
Хипромелоза 2910/6
Повидон 25
Пропилгалат
Силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Жълт железен оксид
Талк
Пропиленгликол
Титанов диоксид

Пресид 5 mg и Пресид 10 mg

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Хипромелоза 2910/50
Хипромелоза 2910/6
Повидон 25
Пропилгалат
Силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Жълт железен оксид
Червен железен оксид
Талк
Пропиленгликол
Титанов диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PVDC алуминиеви блистери
Размер на опаковката: 30 или 100 таблетки с удължено освобождаване.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Пресид 2,5 mg - Рег.№ 20020710
Пресид 5 mg - Рег.№ 20020711
Пресид 10 mg - Рег.№ 20020712

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

Дата на първо разрешаване: 19 август 2002 г.
Дата на последно подновяване: 09 октомври 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

