

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фелисипин 5 mg таблетки с удължено освобождаване
Felicipin 5 mg prolonged-release tablets

Фелисипин 10 mg таблетки с удължено освобождаване
Felicipin 10 mg prolonged-release tablets

Код на продукта - Приложение 1
Код на продукта № <i>20060844 - 48</i>
Регистрация № <i>30301 - 02</i> , <i>23.07.2015</i>
Срок на действие № <i>/</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в една филмирана таблетка с удължено освобождаване:
Една таблетка Фелисипин 5 mg съдържа фелодипин (*felodipine*) 5 mg.
Една таблетка Фелисипин 10 mg съдържа фелодипин (*felodipine*) 10 mg.

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Фелисипин 5 mg - Светлорозови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър 9 mm и гравирани „5” от едната страна.

Фелисипин 10 mg - Червеникавокафяви, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър 9 mm и гравирани „10” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Стабилна стенокардия

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Дозата трябва да се адаптира индивидуално. Лечението може да се започне с 5 mg веднъж дневно. В зависимост от отговора на пациента при необходимост дозата може да се понижи до 2,5 mg или да се повиши до 10 mg дневно. При необходимост може да се добави друг антихипертензивен продукт. Стандартната поддържаща доза е 5 mg веднъж дневно.

Стенокардия

Дозата трябва да се адаптира индивидуално. Лечението трябва да започне с 5 mg веднъж дневно и при необходимост да се повиши до 10 mg веднъж дневно.

Популация в старческа възраст

Трябва да се има предвид начално лечение с най-ниската налична доза.



Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

При пациенти с увредена чернодробна функция се наблюдават повишени плазмени концентрации на фелодипин и терапевтичен отговор може да се наблюдава при по-ниски дози (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти с хипертония опитът от клиничните изпитвания за употребата на фелодипин е ограничен (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат сутрин и да се преглъщат с вода. За да се запазят свойствата на удължено освобождаване, таблетките не трябва да се делят, разтрошават или дъвчат. Таблетките може да се прилагат без храна или след приемане на лека храна, бедна на мазнини или въглехидрати.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността и безопасността на фелодипин за лечение на хипертензивни кризи не са проучвани.

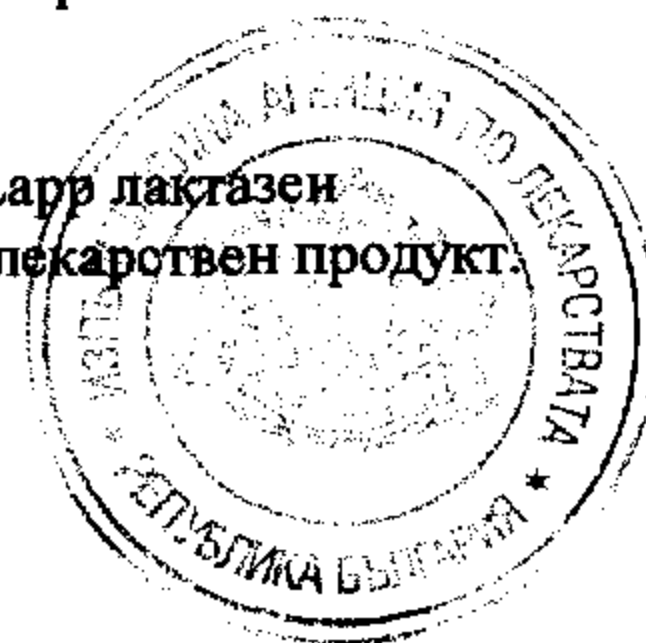
Фелодипин може да предизвика изразена хипотония с последваща тахикардия, което може да доведе до миокардна исхемия.

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

Едновременното приложение на лекарства, които са мощни индуктори или инхибитори на CYP3 A4 ензимите, води съответно до силно намаление или увеличение на плазмените концентрации на фелодипин. Поради това такива комбинации трябва да се избягват (вж. точка 4.5).

При пациенти с изразен гингивит/периодонтит се съобщава за слаба хиперплазия на венците. Хиперплазията може да се избегне или да претърпи обратно развитие при добра хигиена на устната кухина.

Пациенти с редки наследствени проблеми, като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит 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). Едновременното приложение на вещества, които повлияват ензимната система CYP3A4, може да се отрази на плазмените концентрации на фелодипин.

Ензимни взаимодействия

Инхибитори и индуктори на цитохром P450 изоензим 3A4, могат да окажат влияние върху плазмените концентрации на фелодипин.

Взаимодействия, водещи до повишена плазмена концентрация на фелодипин

Доказано е, че инхибиторите на ензимите CYP3A4 предизвикат повишаване на плазмените концентрации на фелодипин. При едновременно приложение на фелодипин с мощния инхибитор на CYP3A4 итраконазол C_{max} и AUC на фелодипин се увеличават съответно 8 и 6 пъти. При едновременно приложение на фелодипин с еритромицин, C_{max} и AUC на фелодипин се увеличават около 2,5 пъти. Циметидин повишава C_{max} и AUC приблизително с 55%. Комбинирането с мощни инхибитори на CYP3A4 изоензимите трябва да се избягва.

При клинично значими нежелани събития, дължащи се на повишена експозиция на фелодипин при комбинирането му с мощни инхибитори на CYP3A4, дозата на фелодипин трябва да се коригира и/или да се преустанови приложението на инхибитора на CYP3A4.

Примери:

- Циметидин
- Еритромицин
- Итраконазол
- Кетоназол
- Анти HIV/протеазни инхибитори (напр. ритонавир)
- Някои флавоноиди в сока от грейпфрут

Таблетките фелодипин не трябва да се приемат заедно със сок от грейпфрут.

Взаимодействия, водещи до намалена плазмена концентрация на фелодипин

Доказано е, че ензимните индуктори на цитохром P450 3A4 системата могат да редуцират плазмените концентрации на фелодипин. При едновременно приложение на фелодипин с карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, C_{max} и AUC на фелодипин намаляват съответно с 82% и 96%. Комбинирането с мощни индуктори на ензимите CYP3A4 трябва да се избягва.

При липса на ефикасност поради намалена експозиция на фелодипин при комбинирането му с мощни индуктори на CYP3A4, трябва да се има предвид коригиране на дозата на фелодипин и/или преустановяване на индуктора на CYP3A4.

Примери:

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

Допълнителни взаимодействия

Такролимус: фелодипин може да повиши плазмените концентрации на такролимус. При едновременната им употреба плазмените концентрации на такролимус трябва да се проследяват и при необходимост дозата на такролимус може да се коригира.



Циклоспорин: фелодипин не оказва влияние върху плазмените концентрации на циклоспорин

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Фелодипин не трябва да се прилага по време на бременност. В неклинечно проучване за репродуктивна токсичност е установено, че фелодипин оказва ефекти върху феталното развитие, за който се счита, че се дължат на фармакологичното му действие.

Кърмене

Фелодипин се открива в кърмата, но поради недостатъчно данни относно потенциалния ефект върху кърмачето не се препоръчва лечение по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на фелодипин върху фертилитета на пациенти. В неклинечно проучване за репродуктивност, проведено върху плъхове (виж точка 5.3) се установяват ефекти върху феталното развитие, но не и върху фертилитета при прилагане на дози, близки до терапевтичните.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фелодипин повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи фелодипин, получат главоболие, гадене, замайване или умора, тяхната способност за реакция също може да бъде засегната. Препоръчва се предпазливост, особено в началото на лечението.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Фелодипин може да предизвика зачервяване, главоболие, палпитации, замайване и умора. Повечето от тези нежеланите реакции са дозозависими и се появяват в началото на лечението или след повишаване на дозата. Ако възникнат такива нежелани реакции, те обикновено са преходни и отзвучават в хода на лечението.

При пациенти, лекувани с фелодипин, може да възникне дозозависим оток на глезените, който се дължи на прекапилярна вазодилатация и не е свързан с генерализирана задръжка на течности.

За слаба хиперплазия на венците се съобщава при пациенти с изразен гингивит/периодонтит. Хиперплазията може да се избегне или да претърпи обратно развитие при грижлива орална хигиена.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са установени по време на клиничните изпитвания и постмаркетинговото наблюдение.

Използвани са следните определения на 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 $< 1/10\ 000$



Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести Нечести	Главоболие Замайване, парестезия
<i>Сърдечни нарушения</i>	Нечести	Тахикардия, палпитации
<i>Съдови нарушения</i>	Чести Нечести Редки	Зачервяване Хипотония Синкоп
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Нечести Редки Много редки	Гадене, болка в областта на корема Повръщане Хиперплазия на венците, гингивит
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	Много редки	Повишени чернодробни ензими
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Нечести Редки Много редки	Обрив, сърбеж Уртикария Реакции на фоточувствителност, левкоцитокластичен васкулит
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Редки	Артралгия, 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, треска

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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. ПредозиранеСимптоми

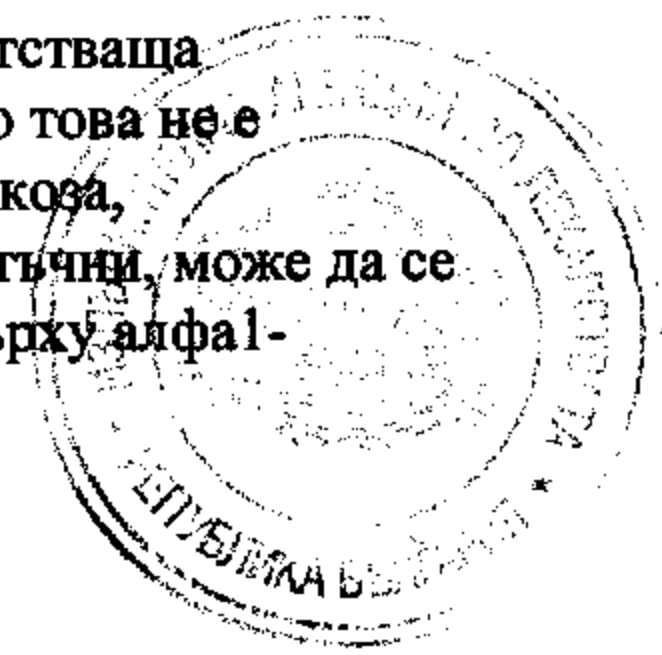
Предозирането може да предизвика прекомерна периферна вазодилатация с изразена хипотония и понякога брадикардия.

Лечение

Ако е оправдано: активен въглен, стомашна промивка, ако се проведе в рамките на един час след поемането.

При поява на тежка хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение.

Пациентът трябва да се сложи да легне по гръб с повдигнати крака. При съпътстваща брадикардия трябва да се приложи интравенозно атропин в доза 0,5-1 mg. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазменият обем чрез инфузия напр. на глюкоза, физиологичен разтвор, или декстран. Ако гореспоменатите мерки не са достатъчни, може да се приложат симпатомиметични лекарствени продукти с преобладаващ ефект върху алфа1-адренорецепторите.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Калциеви антагонисти, дихидропиридинови производни; АТС код: C08CA02

Механизъм на действие

Фелодипин е съдово селективен калциев антагонист, който понижава артериалното налягане чрез намаляване на системната резистентност на кръвоносните съдове. Поради високата степен на селективност към гладката мускулатура на артериолите, фелодипин в терапевтични дози не оказва 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 слаб натриуретичен/диуретичен ефект и задръжка на течности не възниква.

Фармакодинамични ефекти

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

Фелодипин притежава антистенокарден и антиишемичен ефект поради подобрения баланс между снабдяването с кислород и нуждите на миокарда. Коронарната съдова резистентност е намалена, а коронарното кръвоснабдяване 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 стенокардия. 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 се изразява в намаляване на общата периферна съдова резистентност, което води до понижаване на кръвното налягане. Тези ефекти са дозозависими. По принцип понижаване на кръвното налягане се наблюдава два часа след прием на първата перорална доза и продължава най-малко 24 часа, като съотношението минимални/максимални стойности обикновено е много над 50%.

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

Сърдечни ефекти

Фелодипин в терапевтични дози не оказва влияние върху сърдечния контрактилитет или атрио-вентрикуларната проводимост или рефрактерност.

Антихипертензивното лечение с фелодипин води до значителна регресия на налична 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 бъбречното кръвоснабдяване и скоростта на гломерулна филтрация. Фелодипин може да подобри също и функцията на бъбречната присадка в началото.

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-блокатор и/или АСЕ-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 6 614 пациенти на възраст 70-84 години, дихидропиридиновите калциеви антагонисти (фелодипин и израдипин) са показали същия профилактичен ефект върху сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост, какъвто и другите често използвани класове антихипертензивни лекарствени продукти – АСЕ 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 тези на 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 заболеваемост 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. В резултат на това се поддържат 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 (t_{max}). 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 равновесно 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 лекарствен продукт с висок клирънс, като средният плазмен клирънс е 1 200 ml/min. Няма значимо кумулиране при продължително лечение.

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

Елиминиране

Полуживотът на фелодипин в елиминационната фаза е приблизително 25 часа и равновесно състояние се достига след 5 дни. Няма риск от кумулиране при продължително лечение. Около 70% от приложената доза се екскретира под формата на метаболити в урината; останалата фракция се екскретира чрез фекалиите. По-малко от 0,5% от приложената доза 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

Във фармакокинетично проучване с единична доза (фелодипин с удължено освобождаване 5 mg) при ограничен брой деца на възраст между 6 и 16 години (n=12) не е установена 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 способност при плъхове, третирани с фелодипин, е наблюдавано удължаване на раждането, довело до трудно раждане/повишена фетална смъртност и ранна постнатална смъртност в групите със средна и висока 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 прилагани дози в терапевтичните граници.

Проучвания по отношение на репродуктивността 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 за репродуктивност при маймуни се установява абнормна позиция на дисталната(ите) фаланга(и).

Няма други предклинични находки, които да предизвикват безпокойство, и се счита, че резултатите от проучванията по отношение на репродукцията са свързани с фармакологичното действие на фелодипин, прилаган при животни с нормотония. Значението на тези находки за

пациентите, приемащи фелодипин, не е известно. В информацията, поддържана във вътрешните бази данни за безопасност 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

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална (тип Avicel PH 101 или екв.)
Хипромелоза (тип Methocel E50 LV или екв.)
Повидон (тип К-25 или екв.)
Пропилгалат
Целулоза, микрокристална (тип Emcosel 90 М или екв.)
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие
Хипромелоза (тип Pharmacoat 606 или екв.)
Титанов диоксид (Е 171)
Червен железен оксид (Е 172)
Жълт железен оксид (Е 172)
Талк
Пропиленгликол

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

4 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

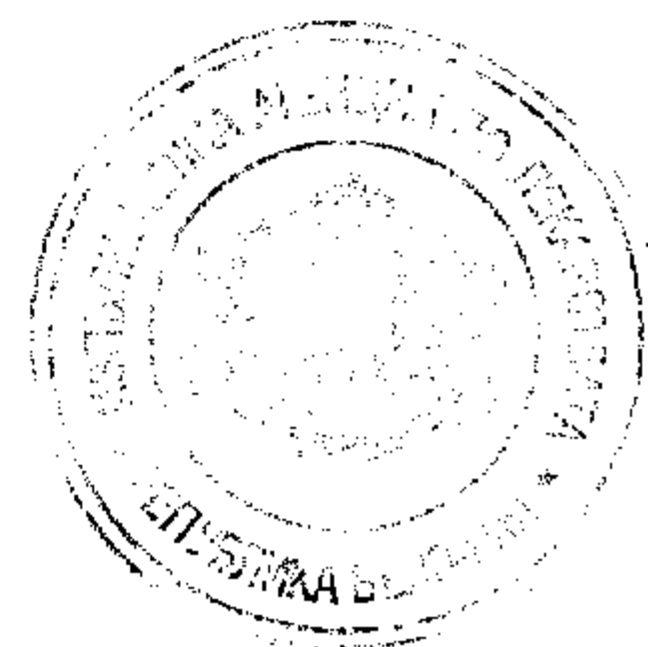
Блистери от PVC/PE/PVDC-алуминиево фолио
По 10 филмирани таблетки в блистер.
По 2, 3 и 5 блистера в картонена кутия

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис" ЕАД,
ул. "Атанас Дуков" № 29
1407 София,
България



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фелисипин 5 mg филмирани таблетки - рег. №: 20060847
Фелисипин 10 mg филмирани таблетки - рег. №: 20060848

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

Дата на първо разрешаване: 29.12.2006 г.
Дата на последно подновяване: 28.02.2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

