

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФЕЛОДИПИН – ЧАЙКАФАРМА 2,5 mg таблетки с удължено освобождаване
ФЕЛОДИПИН – ЧАЙКАФАРМА 5 mg таблетки с удължено освобождаване
ФЕЛОДИПИН – ЧАЙКАФАРМА 10 mg таблетки с удължено освобождаване

FELODIPINE - TCHAIKAPHARMA 2,5 mg prolonged release tablets
FELODIPINE - TCHAIKAPHARMA 5 mg prolonged release tablets
FELODIPINE - TCHAIKAPHARMA 10 mg prolonged release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активна съставка: фелодипин (Felodipine).

Таблетки с удължено освобождаване, които съдържат съответно 2,5 mg, 5 mg и 10 mg фелодипин.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване.

Фелодипин – Чайкафарма 2,5mg таблетки са жълти, кръгли, биконвексни

Фелодипин – Чайкафарма 5 mg таблетки са светло розови, кръгли, биконвексни

Фелодипин – Чайкафарма 10 mg таблетки са червеникаво-кафяви, кръгли, биконвексни.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	И-4834, 12.05.09
Одобрено:	35 14.07.09

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония.

Стабилна стенокардия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките с удължено освобождаване се приемат един път на ден, за предпочитане сутрин. Те имат 24 часово действие. Таблетките трябва да се приемат с вода, но не бива да се дъвчат или да се чупят. Таблетките с удължено освобождаване трябва да се приемат на гладно или след прием на храна, бедна на мазнини и въглехидрати.

Хипертония:

Дозите се определят спрямо индивидуалните нужди на пациента. Лечението трябва да започне с 5 mg веднъж дневно. Ако е необходимо дозата може да се увеличи или да се добави друго лекарствено средство за лечение на хипертония. При някои групи пациенти, например тези в напреднала възраст или при увредена чернодробна функция, дозата от 2,5 mg сутрин е достатъчна. Обикновено не се налага приемане на доза над 10 mg на ден.

Ангина пекторис:

Възрастни: Дозата трябва да се титрира индивидуално. Лечението може да бъде започнато с 5 mg веднъж дневно и при нужда дозата може да се увеличи до 10 mg веднъж дневно. фелодипин може да бъде използван в комбинация с бета блокери. Възможно е ефектът върху кръвното налягане да бъде добавъчен и комбинативната терапия да засили антихипертензивния ефект. Трябва да се прилага внимателно, за да се избегне хипотонията.

Пациенти с нарушена бъбречна функция:



Нарушената бъбречна функция не повлиява плазмените концентрации на фелодипин. Не е необходимо коригиране на дозата. Фелодипин трябва да се употребява с внимание при пациенти със силно нарушена бъбречна функция (праг на GFR < 30 ml/min).

Употреба на фелодипин при деца:

Опитът при деца е ограничен.

4.3 Противопоказания

Фелодипин е противопоказан при пациенти с нестабилна ангина пекторис, както и при пациенти със свръхчувствителност към фелодипин или други дихидропиридинови поради теоретично съществуващия риск от кръстосана реакция, както и към някои от помощните вещества.

Фелодипин не трябва да се използва при пациенти с некомпенсирана сърдечна недостатъчност и по време на или един месец след остър инфаркт на миокарда. Както при другите калциеви блокери, употребата на фелодипин трябва да се преустанови при пациенти развили кардиогенен шок.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Аортна стеноза, увредена чернодробна функция, тежка бъбречна недостатъчност (гломерулна филтрация < 30ml/min), сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт. Хипотония, която би могла да доведе до миокардна исхемия при пациенти с коронарна болест.

Едновременното приложение на лекарства, които индуцират CYP 3A4, води до значимо намаляване на нивата на фелодипин и опасност от липса на ефект от лечението с Фелодипин-Чайкафарма. Подобни комбинации трябва да се избягват.

Едновременното приложение на лекарства, които инхибират CYP 3A4, както и на сок от грейпфрут, води до значително повишаване на нивата на фелодипин.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, поради което не трябва да бъде приеман от пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фелодипин е CYP 3A4 субстрат. Лекарства, които потискат или индуцират CYP 3A4 до голяма степен повлияват плазмените концентрации на фелодипин.

Цитохром P450 инхибитори: ензимни инхибитори като циметидин, макролидни антибиотици (еритромицин), азолови антимикотици (итраконазол, кетоназол) и HIV-протеазни инхибитори, нарушават елиминирането на фелодипин и може да е необходимо дозата фелодипин да бъде намалена. При съпътстващо лечение с итраконазол фелодипин C_{max} се повишава 8 пъти и AUC 6 пъти. При съпътстващ прием на еритромицин фелодипин C_{max} и AUC на фелодипин се повишават приблизително 2.5 пъти. Комбинацията с потенциални CYP 3A4 инхибитори трябва да се избягва.

Лекарства индуциращи Цитохром P 450: силните ензимно-индуциращи вещества като някои антиконвулсанти (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) и рифампицин могат да увеличат елиминирането на фелодипин, поради което обичайните дози фелодипин може да бъдат увеличени за пациентите приемащи фелодипин. При съпътстващо приемане на карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал, AUC на фелодипин се понижава с 93 %, а C_{max} с 82 %. Комбинацията с лекарства, индуциращи CYP 3A4, трябва да се избягва.



Циклоспорин: Едновременния прием на фелодипин и циклоспорин увеличава плазмените концентрации на фелодипин със 150 % и AUC с 60 %. Ефектът на фелодипин върху фармакокинетиката на циклоспорин е ограничен.

Фелодипин може да повиши серумните концентрации на такролимус. Когато се използват заедно, серумните концентрации на такролимус трябва да бъдат проследявани и дозата на такролимус трябва да се титрира.

Приемът на сок от грейпфрут води до повишени плазмени нива и бионаличност, най-вероятно поради взаимодействие с флавоноидите в плодовия сок. Сокът от грейпфрут инхибира CYP 3A4, като C_{max} и AUC на фелодипина се повишават приблизително два пъти. Това взаимодействие е било установено и при употреба на други дихидропиридинови калциеви антагонисти и представлява реакция от целия клас подобни лекарствени вещества. Ето защо, сок от грейпфрут не трябва да бъде приеман заедно с фелодипин таблетки.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Не разполагаме с достатъчно данни за лечение с Фелодипин-Чайкафарма по време на бременност. Фелодипин не трябва да се прилага по време на бременност, тъй като проучванията при животни (виж 5.3) показват тератогенен ефект. Калциевите антагонисти могат да инхибират преждевременните контракции на матката, но няма дефинитивни доказателства, че тези лекарства водят до забавяне на раждането при доносена бременност. При бременни с хипотония съществува риск за развитие на фетална хипоксия и намаляване на маточния кръвоток поради преразпределение на кръвта във връзка с периферна вазодилатация.

Кърмене

Фелодипин се екскретира с кърмата. При приложение на фелодипин в терапевтични дози с кърмата се екскретират малки количества фелодипин, които биха могли да се предадат и на кърмачето. Няма достатъчно данни за оценка на рисковете за кърмачето при приложение на фелодипин по време на лактация. Поради това, Фелодипин-Чайкафарма не бива да се прилага по време на лактация. В случаите, когато очакваната полза от лечението надхвърля потенциалните рискове, трябва да се обмисли спиране на кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като по време на лечение с Фелодипин-Чайкафарма може да се наблюдава замаяване/виене на свят, ползата на лечението трябва да се преоцени в случаите, когато е необходимо повишено внимание от страна на пациента, например при шофиране и работа с машини.

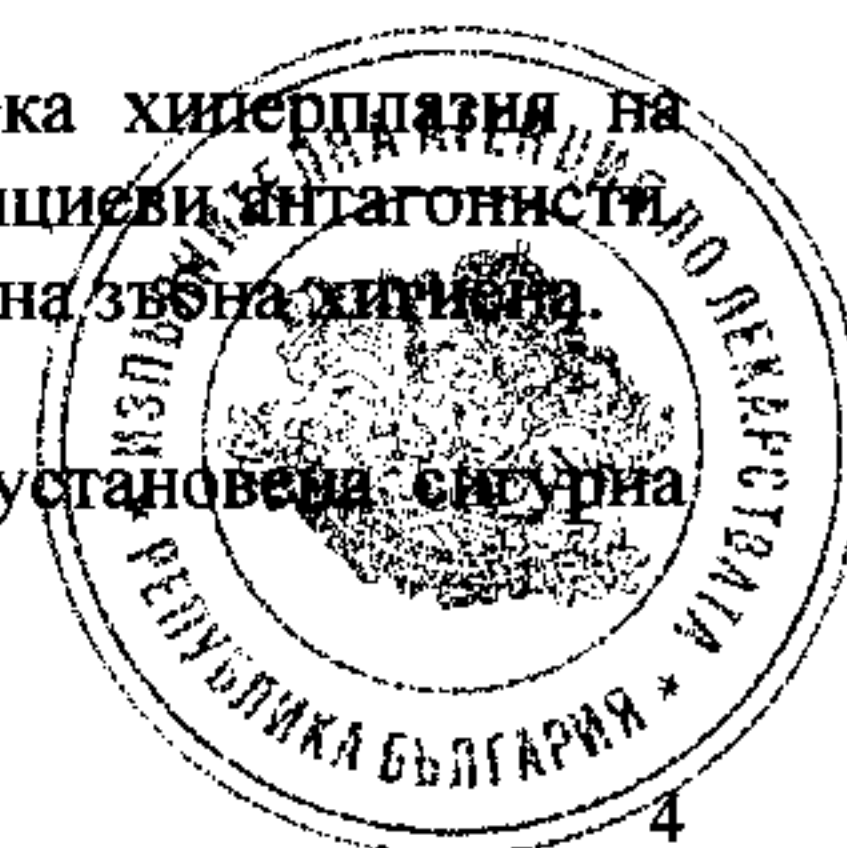
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честата нежелана реакция е зависеща от дозата лек до умерен оток на глезените, резултат от прекапилярна вазодилатация. Опитът от клиничните изпитвания показва, че лечението на 2 % от пациентите е прекратено поради оток на глезените.

Зачервяване, главоболие, сърцебиене, замаяване и лесна уморяемост. Тези реакции обикновено са преходни и се проявяват най-често в началото на лечението или след увеличаване на дозата.

При пациентите, страдащи от гингивит/периодонтит, се наблюдава лека хиперплазия на венците при употребата на фелодипин, както и при употреба на други калциеви антагонисти. Тази хиперплазия може да се избегне или да се предотврати чрез внимателна зъбна хигиена.

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



Следните нежелани лекарствени реакции са били съобщени от клинични проучвания. В по-голямата част от случаите не е установена причинно-следствена връзка между тези реакции и лечението с фелодипин.

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- сърдечно-съдови нарушения – зачервяване с усещане за затопляне, оток на глезените
- нарушения на нервната система – главоболие

Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- сърдечно-съдови нарушения – тахикардия, сърцебиене
- стомашно-чревни нарушения – гадене, абдоминални болки
- нарушения на кожата – пруритус, екзантема
- нарушения на нервната система – парастезия, замайване
- общи - умора

Редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

- стомашно-чревни нарушения – повръщане
- нарушения на кожата – уртикария
- нарушения на мускулно-скелетната система – артралгия, миалгия
- нарушения на нервната система – синкоп в следствие на хипотония
- психични нарушения – импотентност, сексуална дисфункция

Много редки ($< 1/10\ 000$)

- общи – треска
- сърдечно-съдови нарушения – екстрасистоли, хипотония с тахикардия, което може да влоши състоянието на пациенти с ангина пекторис, левкоцитокластичен васкулит
- нарушения на ендокринната система – хипергликемия
- стомашно-чревни нарушения – гингивит, хиперплазия на венците
- нарушения на кожата – фотосензитивност, ангиоедема с подуване на устните или езика
- нарушения на имунната система – реакции на свръхчувствителност
- хепато-билиарни нарушения – повишени чернодробни ензими
- нарушения на бъбреците и пикочните пътища - полакиурия

4.9 Предозиране

Токсичност: Приемът на 10 mg фелодипин при 2 годишно дете е довел до лека интоксикация. Приемът на 150-200 mg от 17 годишен пациент и на 250 mg от възрастен пациент са довели до лека до умерено тежка интоксикация. В сравнение с други лекарства от този клас фелодипин вероятно има по-изразен ефект върху периферната циркулация, отколкото върху сърцето.

Симптоми: Могат да се развият след период от 12-16 часа и тежко изразена симптоматика може да се наблюдава няколко дни след приема. Предозиране с фелодипин може да причини необичайна периферна вазодилатация с изявена хипотония, която понякога може да бъде придружена от брадикардия. AV-блок I-III степен, AV –дисоциация, камерна екстрасистолия, камерно мъждене, асистолия. Замайване, виене на свят, главоболие, промени в съзнанието, кома, спазми. Диспнея, белодробен оток (некардиогенен) и апнея. Възможно е развитие на ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome - остър респираторен дистрес синдром у възрастни); ацидоза; хипокалиемия; хипокалциемия. Наблюдават се зачервяване на лицето, хипотермия, гадене и повръщане.

Поведение: В случай на предозиране да се прилага медицински въглен, предизвикване на повръщане или стомашна промивка, ако е подходящо за конкретния случай. **Внимание!** атропин (0.25-0.5mg i.v. при възрастни; 10-20mcg/kg при деца) трябва да се прилага преди извършването на стомашна промивка (поради риск от вагусова стимулация). Тежката хипотония да бъде лекувана симптоматично, като пациентът трябва да легне и да бъде



вдигнати крака. Ако се появи брадикардия и AV-блок, лечението е с атропин 0.5 – 1mg i.v. Ако това не е достатъчно, плазменният обем може да бъде увеличен чрез вливания на напр. глюкоза, салин или декстран. При тежките случаи е показано ранно използване на пейсмейкър. Симпатомиметици с основно въздействие върху α_1 -адренорецепторите могат да бъдат прилагани, напр. метараминол или фенилефрин. ЕКГ мониториране. Асистирана/апаратна вентилация при широк кръг показания. Корекция на нарушенията в алкално-киселинното равновесие и електролитните нарушения. Адреналин или допамин при необходимост. В тежките случаи може да се приложи глюкагон. При поява на гърчове е показано приложение на диазепам. В останалите случаи – симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Калциев антагонист

АТС код: C08 CA 02

Фелодипин е вазоселективен калциев антагонист, показан за лечение на артериална хипертония и стабилна стенокардия. Поради високата степен на селективност на гладката мускулатура инхибира трансмембранното постъпване на калциеви йони в сърдечната и гладката мускулатура на съдовата стена.

Активната съставка е фелодипин, който е дихидропиридонов дериват.

Ефектите на фелодипин се обуславят от намаляване на периферното съдово съпротивление и най-вече на дилатация на резистентните артериални съдове. Активното вещество инхибира електрическата и контрактилната активност на съдовите гладкомускулни клетки посредством блокиране на калциевите канали в клетъчните мембрани.

Фелодипин действа избирателно върху гладкомускулните клетки в резистентните артериални съдове и поради това, в терапевтични дози, фелодипин не притежава негативен кардиотропен ефект и не повлиява в клинично значима степен електрофизиологията на сърцето.

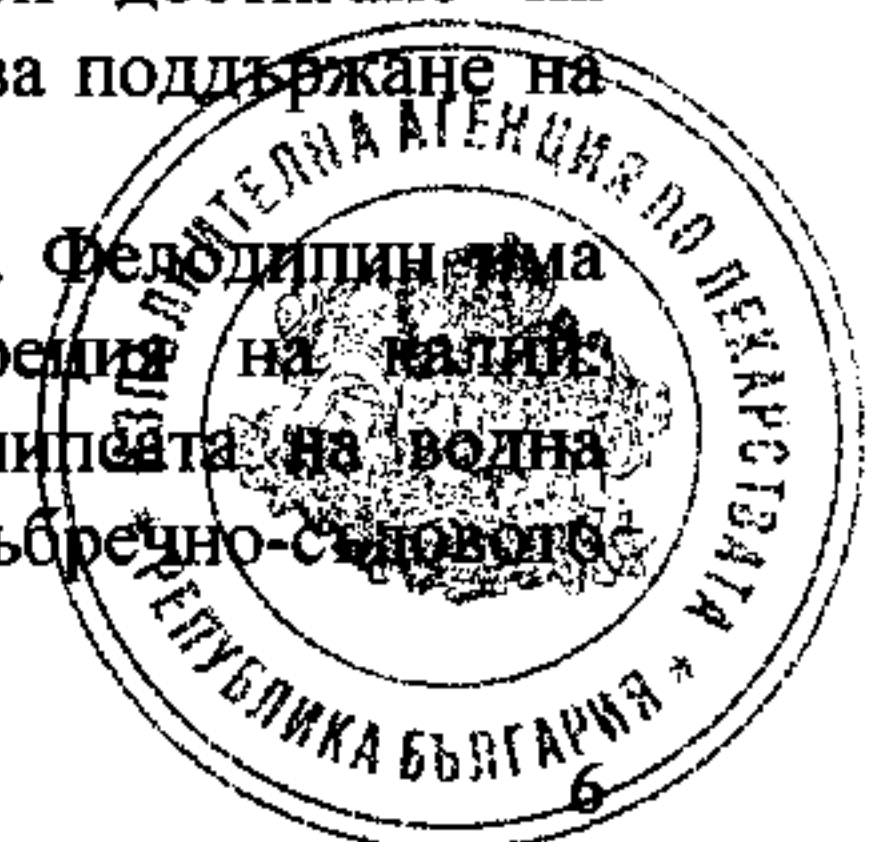
Фелодипин релаксира гладката мускулатура на въздухоносните пътища. Клиничният опит показва, че фелодипин не повлиява моториката на стомашночревния тракт в значима степен. Проучванията върху продължителното лечение с фелодипин не показват значимо повлияване на липидния профил или на метаболитния контрол (HbA1c) при пациенти със захарен диабет тип II по време на шест месечния период на лечение.

Фелодипин може да се прилага и при пациенти с левокамерна недостатъчност на конвенционално лечение, както и при пациенти с бронхиална астма, захарен диабет, подагра или хиперлипидемия.

Антихипертензивен ефект: фелодипин осъществява своя антихипертензивен ефект посредством намаляване на периферното съдово съпротивление. Приложението на фелодипин води до спадане на артериалното налягане както в седнало, така и в изправено положение, в покой и при физически усилия. Фелодипин не води до засилване на ортостатичната хипотония, тъй като не повлиява тонуса на гладкомускулните клетки в стените на венозните съдове и адренергичната медиация.

Понижаването на артериалното налягане първоначално би могло да доведе до транзиторно рефлексорно покачване на пулсовата честота и минутния сърдечен обем. Покачването на сърдечната честота може да бъде избегнато посредством добавяне на бета-блокери към фелодипин. Плазмените нива на фелодипин показват позитивна корелация с намаляването на общото периферно съдово съпротивление и артериално налягане. При достигане на равновесно състояние този ефект се наблюдава във всички дози и осигурява поддържане на артериалното налягане в границите на нормата в продължение на 24 часа.

Лечението с фелодипин води до регресия на левокамерната хипертрофия. Фелодипин има натриуретичен и диуретичен ефект, но не повлиява уринната екскреция на калций. Тубуларната реабсорбция на натрий и вода намалява и това обяснява липсата на водна задръжка при лечение с фелодипин. Медикаментът намалява бъбречно-съдовото



съпротивление и повишава бъбречната перфузия. По време на лечението не се наблюдава промяна в гломерулната филтрация. Фелодипин не повлиява уринната екскреция на албумин.

При пациенти с артериална хипертония фелодипин може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, диуретици или АСЕ-инхибитори.

Антиангинозен ефект: фелодипин има антиангинозен ефект, обусловен от предизвиканата от лекарственото вещество коронародилатация, водеща до подобряване на перфузията и преноса на кислород към миокарда. Фелодипин намалява сърдечния товар посредством намаляване на периферното съпротивление на резистентните артериални съдове (намалява следнатоварването). Това води до намаляване на кислородната консумация на миокарда. Фелодипин намалява спазъма на коронарните съдове.

При пациенти със стабилна стенокардия при физическо усилие фелодипин подобрява физическия капацитет и намалява честотата на ангинозните пристъпи. В началото на терапията се наблюдава преходно рефлексорно покачване на сърдечната честота, което може да бъде избегнато посредством комбиниране на фелодипин с бета-блокери. Времето до поява на ефект от приложението на фелодипин е 2 часа, а продължителността на действието е 24 часа.

При пациенти със стенокардия фелодипин може да се прилага в комбинация с бета-адренергичен блокери или като монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Активната съставка на Фелодипин-Чайкафарма таблетки с удължено освобождаване, фелодипин, се освобождава постоянно и обуславя бавното начало на ефекта на таблетките. Бионаличността на фелодипин е около 15 % и не зависи от приема на таблетките с храна. Скоростта на абсорбция – но не и степента на абсорбция – обаче зависи от приема на храна, като плазмената концентрация може да се повиши с до 65 %. Максималната плазмена концентрация се достига 3-5 часа след приемането на таблетките. Около 99 % от приетия фелодипин се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение в състояние на равновесие е 10 l/kg. Полуживотът на фелодипин във фазата на елиминация е около 25 часа, а равновесно състояние се достига след 5 дни. При продължително лечение не съществува риск от кумулация. Средния клирънс на фелодипин е 1200 ml/min. При пациенти в напреднала възраст и при чернодробна недостатъчност се наблюдава намаляване на клирънса и съответно по-високи плазмени нива на фелодипин. Интериндивидуалните вариации в плазмените нива обаче само от части могат да се обяснят с разликата във възрастта. Фелодипин се метаболизира в черния дроб и нито един от доказаните до сега негови метаболити не притежава вазодилатиращ ефект. Около 70 % от орално приетия фелодипин се екскретира с урината под формата на метаболити, а останалата част се елиминира с изпражненията. Под 0.5 % от приетата доза се открива в непроменен вид в урината.

Плазмените нива на фелодипин не се променят при нарушена бъбречна функция, въпреки че при тези пациенти се доказва кумулация на неактивните метаболити. Фелодипин не се елиминира при хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Конвенционалните проучвания за обща токсичност, генотоксичност и карциногенност не са показали никакви особени рискове за хора.

При проучвания при животни приложението на калциеви антагонисти е довело до повишени ембриотоксични и/или тератогенни ефекти при някои животински видове, проявяващи се главно под формата на малформация в дисталната част на скелета. В проучване за репродуктивността с фелодипин е наблюдавано удължаване на бременността и затруднено раждане при плъхове и нарушено развитие на дисталните фаланги при зайци (вероятно причинени от нарушена утероплацентарна перфузия). Тези наблюдения не говорят за никакви



директни тератогенни ефекти, а по-скоро са следствие от фармакодинамичните ефекти на фелодипин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Фелодипин-Чайкафарма 2,5 mg таблетки с удължено освобождаване

Фелодипин-Чайкафарма 5 mg таблетки с удължено освобождаване

Фелодипин-Чайкафарма 10 mg таблетки с удължено освобождаване

Сърцевина

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Хипромелоза (Methocel E 50 L)

Повидон (К-25)

Пропилгалат

Микрокристална целулоза (Emcosel 90M)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Обвивка

Хипромелоза (Pharmacoat 606)

Железен оксид червен

Железен оксид жълт

Титанов диоксид

Талк

Пропилен гликол

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25° С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Картонени кутии с 3 блистера x 10 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените лекарства” АД,

бул. “Г.М. Димитров” 1,

гр. София 1172,

България



България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2008 г.

