

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Felodipin Holsten 5 mg, depottabletter
Felodipin Holsten 10 mg, depottabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Felodipin Holsten 5 mg
En depottablett innehåller 5 mg felodipin.
Hjälpämne med känd effekt:
Varje tablett innehåller 23,95 mg laktosmonohydrat.

Felodipin Holsten 10 mg
En depottablett innehåller 10 mg felodipin.
Hjälpämne med känd effekt:
Varje tablett innehåller 21,45 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning överhjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

5 mg: Ljusrosa, rund, bikonvex, filmdragerad depottablett märkt med 5.
10 mg: Rödbrun, rund, bikonvex, filmdragerad depottablett märkt med 10.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Essentiell hypertoni.
Stabil angina pectoris.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Hypertoni:

Dosen ska justeras individuellt. Behandlingen kan inledas med 5 mg en gång dagligen. Beroende på hur patienten svarar kan doseringen i lämpliga fall sänkas till 2,5 mg eller ökas till 10 mg dagligen. Vid behov kan ett annat blodtryckssänkande läkemedel läggas till. Normal underhållsdos är 5 mg en gång dagligen.

Angina pectoris:

Dosen ska justeras individuellt. Som startdos rekommenderas 5 mg en gång dagligen, vilket vid behov kan ökas till 10 mg en gång dagligen.

Äldre

Initial behandling med lägsta tillgängliga dos bör övervägas.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion kan få förhöjda plasmakoncentrationer av felodipin och kan svara på behandlingen vid lägre doser (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Det finns endast begränsade erfarenheter av kliniska prövningar där felodipin använts till pediatrika patienter med hypertoni (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Tabletterna ska tas på morgonen och sväljas med vatten. För att depotegenskaperna ska bibehållas får tabletterna inte delas, krossas eller tuggas. Tabletterna kan tas utan föda eller efter en lättare måltid med lågt fett- och kolhydratinnehåll.

Observera att andra läkemedel kan finnas tillgängliga för en startdos på 2,5 mg felodipin, då Felodipin Holsten inte har denna styrka tillgänglig.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Obehandlad hjärtsvikt
- Akut hjärtinfarkt
- Instabil angina pectoris
- Hemodynamiskt signifikant hjärtklaffsobstruktion
- Dynamisk kardiell utflödesobstruktion

4.4 Varningar och försiktighet

Effekten och säkerheten för felodipin vid behandling av hypertensiva kriser har inte studerats.

Felodipin kan orsaka betydande hypotoni med efterföljande takykardi. Detta kan leda till myokardischemi hos känsliga patienter.

Felodipin elimineras via levern. Därför kan högre terapeutiska koncentrationer och kraftigare behandlingssvar förväntas hos patienter med klart nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Samtidig administrering av läkemedel som kraftigt inducerar eller hämmar CYP3 A4-enzymen leder till påtagligt sänkta respektive höjda plasmanivåer av felodipin. Sådana kombinationer bör därför undvikas (se avsnitt 4.5).

Felodipin Holsten innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda läkemedlet.

Lättare gingival hyperplasi har rapporterats hos patienter med uttalad gingivit/parodontit. Svullnaden kan undvikas eller hävas genom noggrann munhygien.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Felodipin metaboliseras i levern av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administrering av substanser som interfererar med CYP3A4-enzymen kan påverka plasmakoncentrationen av felodipin.

Enzyminteraktioner

Substanser som hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzym 3A4 kan påverka plasmanivåerna av felodipin.

Interaktioner som leder till ökad plasmakoncentration av felodipin

CYP3A4-enzymhämmare har visat sig öka plasmakoncentrationen av felodipin. Vid samtidig administrering av felodipin och den kraftiga CYP3A4-hämmaren itrakonazol ökade $C_{\max}$ och AUC för felodipin 8 gånger respektive 6 gånger. Vid samtidig administrering av felodipin och erytromycin ökade $C_{\max}$ och AUC för felodipin ungefär 2,5 gånger. Cimetidin ökade $C_{\max}$ och AUC för felodipin med cirka 55 %. Kombination med starka CYP3A4-hämmare bör undvikas.

Vid kliniskt signifikanta biverkningar orsakade av förhöjd felodipinexponering när läkemedlet kombineras med starka CYP3A4-hämmare bör justering av felodipindosen och/eller utsättning av CYP3A4-hämmaren övervägas.

Exempel:

- Cimetidin
- Erytromycin
- Itrakonazol
- Ketokonazol
- Läkemedel mot HIV/proteashämmare (t.ex. ritonavir)
- Vissa flavonoider som finns i grapefruktjuice

Felodipintabletter får inte tas tillsammans med grapefruktjuice.

Interaktioner som leder till lägre plasmakoncentrationer av felodipin

Inducerare av enzymsystemet P450 3A4 har visat sig sänka plasmakoncentrationen av felodipin. Vid samtidig administrering av felodipin och karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital sjönk $C_{\max}$ och AUC för felodipin med 82 % respektive 96 %. Kombination med starka CYP3A4-hämmare bör undvikas.

Vid förlorad behandlingseffekt orsakad av sänkt felodipinexponering när läkemedlet kombineras med starka CYP3A4-inducerare bör justering av felodipindosen och/eller utsättning av CYP3A4-hämmaren övervägas.

Exempel:

- Fenytoin
- Karbamazepin
- Rifampicin
- Barbiturater
- Efavirenz
- Nevirapin
- *Hypericum perforatum* (Johannesört)

Övriga interaktioner

Takrolimus: Felodipin kan öka takrolimuskoncentrationen. Vid samtidig användning ska serumkoncentrationen av takrolimus följas och takrolimUSDosen kan eventuellt behöva justeras.

Ciklosporin: Felodipin har ingen inverkan på plasmakoncentrationen av ciklosporin

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Felodipin ska inte användas under graviditet. I icke-kliniska reproduktionstoxicitetsstudier sågs effekter på fosterutvecklingen, vilka anses vara orsakade av felodipins farmakologiska egenskaper.

Amning

Felodipin har påvisats i bröstmjölK. På grund av otillräckliga data om den potentiella effekten på barnet rekommenderas inte behandling under amning.

Fertilitet

Det finns inga data om felodipins effekter på patienternas fertilitet. I en icke-klinisk reproduktionsstudie på råttor (se avsnitt 5.3) sågs effekter på fosterutvecklingen, dock inga effekter på fertiliteten vid doser som låg nära de terapeutiska.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Felodipin Holsten har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar felodipin drabbas av huvudvärk, illamående, yrsel eller trötthet kan reaktionsförmågan vara nedsatt. Försiktighet rekommenderas, i synnerhet i början av behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Felodipin kan orsaka rodnad, huvudvärk, palpitationer, yrsel och trötthet. De flesta av dessa reaktioner är dosberoende och uppträder vid behandlingsstarten eller efter en dosökning. Om sådana reaktioner förekommer är de vanligtvis kortvariga och avtar med tiden.

En dosrelaterad ankelsvullnad kan förekomma hos patienter som behandlas med felodipin. Detta är en följd av prekapilläR vasodilatation och är inte relaterat till någon generell vätskeretention.

Lättare gingivahyperplasi har rapporterats hos patienter med uttalad gingivit/parodontit. Hyperplasin kan undvikas eller hävas genom noggrann munhygien.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna som anges nedan har identifierats under kliniska prövningar och under övervakning efter godkännandet för försäljning.

Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$

Tabell 1 Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Mindre vanliga	Huvudvärk Yrsel, parestesi
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi, palpitationer
Blodkärl	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Rodnad Hypotoni Synkope
Magtarmkanalen	Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Illamående, buksmärta Kräkningar Gingival hyperplasi, gingivit
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzym
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Utslag, klåda Urtikaria Fotosensitivitetsreaktioner, leukocytoklastisk vaskulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Pollakisuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Impotens/sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta	Perifert ödem Trötthet Överkänslighetsreaktioner, t.ex. angioödem, feber

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Symtom

Överdosering kan orsaka kraftig perifer vasodilatation med uttalad hypotoni och ibland bradykardi.

Behandling

Vid behov: aktivt kol, ventrikeltömning inom en timme efter intaget.

Vid svår hypotoni ska symtomatisk behandling sättas in. Patienten ska placeras i ryggläge med benen högt. Vid åtföljande bradykardi bör 0,5-1 mg atropin ges intravenöst. Om detta inte är tillräckligt bör plasmavolymen ökas genom infusion av t.ex. glukos, koksaltlösning eller dextran. Sympatomimetika med huvudsaklig effekt på α_1 -adrenoceptorn kan ges om ovan nämnda åtgärder inte är tillräckliga

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

kalciumentagonister, dihydropyridinderivat:

ATC-kod:

C08CA02

Verkningsmekanism

Felodipin är en selektiv kalciumentagonist med vaskulär effekt, som sänker det arteriella blodtrycket genom att minska det systemiska kärlmotståndet. Genom att felodipin är starkt selektivt för glatt muskulatur i arterioler har det i terapeutiska doser ingen direkt effekt på hjärtats kontraktilitet eller retledningsförmåga. Felodipin orsakar inte ortostatisk hypotoni eftersom det inte påverkar den venösa glatta muskulaturen eller adrenerga vasomotoriska kontrollmekanismer.

Felodipin har en lätt natriuretisk/diuretisk effekt och orsakar ingen vätskeretention.

Farmakodynamisk effekt

Felodipin har effekt vid alla grader av hypertoni. Det kan användas som monoterapi eller i kombination med andra antihypertensiva medel, såsom betablockerare, diuretika eller ACE-hämmare, för att få en förstärkt blodtryckssänkande effekt. Felodipin sänker både det systoliska och det diastoliska blodtrycket och kan användas vid isolerad systolisk hypertoni.

Felodipin har såväl antianginös som antiischemisk verkan genom att det förbättrar balansen mellan myokardiets syretillförsel och syrebehov. Motståndet i kranskärlet minskar och genomblödning i kranskärlet samt syretillförsel till myokardiet ökar av felodipin, tack vare dilatationen av både epikardiella artärer och arterioler. Det lägre systemiska blodtrycket orsakat av felodipin leder till lägre vänsterkammarafterload och minskat syrebehov i myokardiet.

Felodipin ökar arbetsförmågan och minskar antalet attacker hos patienter med stabil ansträngningsutlöst angina. Felodipin kan användas som monoterapi eller i kombination med betablockerare till patienter med stabil angina pectoris.

Hemodynamiska effekter

Den främsta hemodynamiska effekten av felodipin är sänkt totalt perifert kärlmotstånd, vilket leder till lägre blodtryck. Effekterna är dosberoende. Blodtryckssänkningen är vanligen

märkbar två timmar efter den första perorala dosen och varar i minst 24 timmar. Kvoten dal/topp-värde ligger vanligen väl över 50 %.

Plasmakoncentrationen av felodipin har ett positivt samband med sänkningen av totalt perifert motstånd och blodtryck.

Kardiella effekter

Felodipin har i terapeutiska doser ingen effekt på hjärtats kontraktilitet eller atrioventrikulära överledning eller refraktäritet.

Blodtryckssänkande behandling med felodipin ger signifikant regress av befintlig vänsterkammarmhypertrofi.

Renala effekter

Felodipin har natriuretisk och diuretisk effekt på grund av minskad tubulär återresorption av utfiltrerat natrium. Felodipin påverkar inte dygnsmängden kalium som utsöndras. Felodipin minskar den renala kärlresistensen. Felodipin påverkar inte albuminutsöndring via urinen.

Hos mottagare av njurtransplantat som behandlas med ciklosporin sänker felodipin blodtrycket och förbättrar såväl renalt blodflöde som glomerulär filtrationshastighet. Felodipin kan också förbättra den tidiga funktionen hos ett njurtransplantat.

Klinisk effekt och säkerhet

I den s.k. HOT-studien (Hypertension Optimal Treatment), studerades effekten på viktiga kardiovaskulära händelser (t.ex. akut hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död) i relation till ett målblodtryck (diastoliskt) på < 90 mmHg, < 85 mmHg och < 80 mmHg och uppnått blodtryck, med felodipin som utgångsbehandling.

Totalt 18 790 patienter med hypertoni (DBT 100-115 mmHg) i åldern 50-80 år följdes under i genomsnitt 3,8 år (3,3-4,9 år). Felodipin gavs som monoterapi eller i kombination med en betablockerare, och/eller en ACE-hämmare och/eller diuretikum. I studien sjönk SBT och DBT ner till 139 respektive 83 mmHg.

I STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2), där 6 614 patienter i åldern 70-84 år deltog, visades att kalciumantagonister av dihydropyridintyp (felodipin och isradipin) hade samma förebyggande effekt på kardiovaskulär mortalitet och morbiditet som andra ofta använda blodtryckssänkande medel - ACE-hämmare, betablockerare och diuretika.

Pediatrik population

Det finns endast begränsade erfarenheter av kliniska prövningar där felodipin använts till barn med hypertoni. I en randomiserad, dubbelblind 3 veckors-studie med parallella grupper studerades den blodtryckssänkande effekten av felodipin givet en gång dagligen till barn mellan 6 och 16 år med primär hypertoni. De behandlades med 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33), 10 mg (n=31) eller placebo (n=35). Studien kunde inte påvisa någon blodtryckssänkande effekt av felodipin hos barn mellan 6 och 16 år (se avsnitt 4.2).

Långtidseffekterna av felodipin på tillväxt, pubertet och allmän utveckling har inte studerats. Långtidseffekten av blodtryckssänkande behandling under barndomen i syfte att reducera kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte heller fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Felodipin administreras som depottabletter och absorberas fullständigt i magtarmkanalen. Den systemiska tillgängligheten för felodipin är cirka 15 % och är oberoende av dosen i det terapeutiska dosintervallet. Depottabletterna ger en förlängd absorptionsfas, som resulterar i en jämn plasmakoncentration av felodipin inom det terapeutiska intervallet under 24 timmar. Maximal plasmakoncentration ($t_{\max}$) vid användning av depottabletter uppnås efter 3-5 timmar. Absorptionshastigheten, dock ej absorptionsgraden, för felodipin **ökar** vid samtidigt intag av fettrik föda.

Distribution

Felodipin binds till plasmaproteiner till cirka 99 %. Det binds främst till albuminfraktionen. Distributionsvolym vid steady state är 10 l/kg.

Metabolism

Felodipin genomgår en omfattande metabolism i levern av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtliga identifierade metaboliter är inaktiva. Felodipin är ett läkemedel med hög clearance – genomsnittlig blodclearance är 1 200 ml/min. Ingen signifikant ackumulering sker under långtidsbehandling.

Äldre patienter och patienter med nedsatt leverfunktion har högre plasmakoncentrationer av felodipin än yngre patienter. Felodipins farmakokinetiken förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Detta gäller även patienter som står på hemodialys.

Eliminering

Halveringstiden för felodipin i elimineringsfasen är cirka 25 timmar och steady state uppnås efter 5 dygn. Det finns ingen risk för ackumulering under långtidsbehandling. Omkring 70 % av en given dos utsöndras som metaboliter via urinen och återstoden via feces. Mindre än 0,5 % av en given dos återfinns i oförändrad form i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Plasmakoncentrationen är direkt proportionell mot dosen inom det terapeutiska dosintervallet 2,5-10 mg.

Pediatrisk population

En farmakokinetikstudie med en singeldos felodipin 5 mg depottablett omfattande ett begränsat antal barn mellan 6 och 16 år (n=12) visade inget uppenbart samband mellan ålder och AUC, $C_{\max}$ eller halveringstid för felodipin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxicitet

I en studie av fertilitet och allmän reproduktionsförmåga hos råttor som behandlats med felodipin, sågs förlängd dräktighet med svåra förlossningar, ökad fosterdöd och tidig postnatal död i de grupper som fick medelhöga och höga doser. Effekterna ansågs bero på den hämmande effekten på uterus kontraktilitet som är följden av höga doser felodipin. När doser inom det terapeutiska intervallet gavs till råttor sågs ingen störning på fertiliteten.

Reproduktionsstudier på kanin har visat en dosrelaterad reversibel förstoring av bröstkörtlarna hos moderdjuren och dosrelaterade anomalier i distala falanger hos fostren. Anomalierna hos fostren inducerades när felodipin gavs tidigt under fosterutvecklingen (före den 15:e dräktighetsdagen). I en reproduktionsstudie på apa sågs onormal position hos en eller flera distala falanger.

Inga andra prekliniska fynd gav upphov till några betänkligheter och vad gäller resultaten från reproduktionsstudierna anses de vara relaterade till felodipins farmakologiska verkan, när det ges till djur med normalt blodtryck. Huruvida dessa fynd är relevanta för patienter som får felodipin är okänt. Dock har inga rapporter om kliniska fall av missbildade falanger hos foster/nyfödda barn som exponerats för felodipin in utero förekommit, i den information som finns i de interna databaserna över patientsäkerhet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

5 mg och 10 mg:

Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, hypromellos, povidon, propylgallat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.

Dragering:

5 mg och 10 mg:

Hypromellos, järnoxid röd (E172), järnoxid gul (E172), titandioxid (E171), talk, propylenglykol.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250, 500 och 1000 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31-35,
60528 Frankfurt am Main,
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg:18288

10 mg: 18289.

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2003-08-08/2006-01-18

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-01