

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Felodipin Stada 5 mg depottabletter
Felodipin Stada 10 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 5 mg respektive 10 mg felodipin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje depottablett innehåller 22,75 respektive 20,38 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, 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.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni

Den rekommenderade initiala dosen är 5 mg felodipin en gång dagligen.
Om nödvändigt kan dosen höjas till 10 mg felodipin en gång dagligen alternativt kan något annat blodtryckssänkande läkemedel adderas. Dosökningar skall göras med intervaller på minst 2 veckor.
Den vanliga underhållsdosen är 5-10 mg en gång dagligen.
Den maximala dosen är 10 mg felodipin dagligen.
Dosen ska justeras efter patientens individuella behov.

Äldre

Den rekommenderade initiala dosen bör anpassas till den lägsta tillgängliga dosen för äldre.
Efterföljande dosökning skall göras med särskild försiktighet.

Nedsatt leverfunktion

För patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, bör den initiala dosen vara minsta möjliga effektiva terapeutiska dos av felodipin. Dosen bör endast höjas efter noggrann övervägning av för- och

nackdelar (se avsnitt 5.2). Felodipin är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken påverkas inte märkbart hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iaktas för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska prövningar av användning av felodipin hos hypertensiva barn (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Depottabletten bör tas på morgonen med tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten, men den ska INTE tas tillsammans med grapefruktjuice!) (se avsnitt 4.5).

Depottabletter måste sväljas hela och får ej tuggas eller krossas.

Tabletten kan tas på fastande mage eller med en lättare måltid med lågt fett- och kolhydratinnehåll (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Felodipin är kontraindicerat för patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, annan dihydropyridin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- kardiogen chock
- allvarlig aorta- eller mitralisstenos
- obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati
- instabil angina pectoris
- akut hjärtinfarkt (inom 4-8 veckor efter en hjärtinfarkt)
- obehandlad hjärtsvikt
- hemodynamiskt signifikant obstruktion av hjärtklaffar
- dynamisk blåstömningsfunktion av hjärtat
- kraftigt nedsatt leverfunktion
- graviditet (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Felodipin ska användas med försiktighet av patienter med:

- retledningssjukdom, behandlad hjärtsvikt, takykardi och aorta- eller mitralisklaffstenos
- mild till måttligt nedsatt leverfunktion, eftersom felodipin elimineras via levern och därför kan den blodtryckssänkande effekten förstärkas. Dosjustering bör övervägas (se avsnitt 4.2)
- kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min)
- AV-block II eller III.

Om behandling med felodipin hastigt avbryts, kan en hypertonisk kris uppstå i enstaka fall.

Felodipin kan orsaka signifikant hypotension (vasodilaterande effekt) med påföljande takykardi som i sin tur kan leda till myokardischemi hos känsliga patienter. På detta sätt kan predisponerade patienter drabbas av myokardinfarkt (se avsnitt 5.1).

Dihydropyridiner kan orsaka akut hypotension. I vissa fall är det risk för hypoperfusion åtföljt av reflektorisk takykardi (paradoxal angina) (se avsnitt 5.1).

Felodipin metaboliseras av CYP3A4-enzymen. Därför bör kombination med läkemedel som är potenta CYP3A4-hämmare eller inducerare undvikas (se avsnitt 4.5). Av samma orsak bör samtidigt intag av grapefruktjuice undvikas (se avsnitt 4.5).

Hjälpämne

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Felodipin är ett substrat för CYP3A4. Läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A4 påverkar felodipinkoncentrationen betydligt.

Den blodtryckssänkande effekten av felodipin kan förstärkas av andra blodtryckssänkande och tricykliska antidepressiva läkemedel.

Interaktioner som leder till ökad plasmakoncentration av felodipin

Samtidigt intag av felodipin och läkemedel som hämmar cytokrom P450 isoenzym 3A4 i levern (t.ex. cimetidin, antimykotikum av azoltyp [itakonazol eller ketokonazol], makrolidantibiotika [erytromycin] eller hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir)) leder till högre plasmanivåer av felodipin (se avsnitt 4.4). Grapefruktjuice ger högre plasmanivåer och biotillgänglighet. Detta beror troligtvis på interaktion med flavonoider i fruktjuicen. Därför ska inte grapefruktjuice tas tillsammans med felodipin.

Interaktioner som leder till minskad plasmakoncentration av felodipin

Samtidig behandling med läkemedel såsom karbamazepin, fenytoin och barbiturater (t.ex. fenobarbital) och rifampicin reducerar felodipins plasmanivåer via enzyminduktion i levern (cytokrom P₄₅₀-systemet). Liknande effekt kan förväntas med Johannesört (*Hypericum perforatum*), efavirenz och nevirapin. Därför kan en dosökning av felodipin vara nödvändig.

Ytterligare interaktioner

Hydroklortiazid kan förstärka felodipins antihypertensiva effekt.

Felodipin kan inducera en ökning av ciklosporins C_{max}. Dessutom kan ciklosporin hämma felodipinmetabolismen vilket kan ge en potentiell risk för felodipin-intoxikation.

Digoxins halt i blodet ökar under samtidigt intag av felodipin. Därför bör en sänkning av digoxindosen tas under övervägande när de båda läkemedlen används samtidigt.

Felodipin kan öka koncentrationen av takrolimus. Vid samtidig användning bör serumkoncentrationen av takrolimus mätas och takrolimusdosen kan behöva justeras.

Den höga graden av plasmaproteinbindningen av felodipin verkar inte påverka den obundna fraktionen av andra högggradigt proteinbundna läkemedel såsom warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Felodipin är kontraindicerat under hela graviditeten, eftersom djurstudier har visat fosterskador (se avsnitt 5.3). Eventuell graviditet måste uteslutas innan behandling med felodipin påbörjas.

Amning

Felodipin utsöndras i modersmjölk. Om den ammande modern tar terapeutiska doser av felodipin, absorberar ett spädbarn som ammas endast en mycket liten dos aktiv substans ur bröstmjölken. Tillräcklig erfarenhet saknas av felodipin behandling under amning för att riskerna för det nyfödda barnet ska kunna bedömas. Som en säkerhetsåtgärd bör därför amning avbrytas under behandling.

Fertilitet

Uppgifter om fertilitet hos patienter saknas (se även avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med felodipin behövs regelbunden medicinsk kontroll. Felodipin kan påverka vissa reaktioner i en sådan utsträckning att förmågan att köra ett fordon i trafik eller att använda maskiner eller arbeta utan lämpliga säkerhetsanordningar kan nedsättas, eftersom yrsel och trötthet kan förekomma. Detta uppstår främst vid behandlingsstart, när dosen höjs, eller vid förändring av medicineringsregimen samt vid samtidigt intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Liksom andra arteriösa dilatorer kan felodipin orsaka hudrodnad, huvudvärk, hjärtklappning, yrsel och trötthet. De flesta av dessa reaktioner är dosberoende och förekommer i början av behandlingen eller efter ökning av dosen. Om sådana reaktioner uppstår, de är oftast övergående och minskar med tiden.

I likhet med andra dihydropyridinderivat, kan dosberoende svullnad av vristen förekomma hos patienter som behandlas med felodipin. Detta beror på prekapillär vasodilatation och är inte relaterad till någon generell vätskeretention. Erfarenhet från kliniska prövningar har visat att 2 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av svullna vristar.

I likhet med andra kalciumantagonister, har mild gingival förstoring rapporterats hos patienter med uttalad gingivit/parodontit. Förstoringen kan undvikas eller återbildas genom noggrann tandhygien.

Biverkningarna som listas nedan har identifierats från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion.

I detta avsnitt definieras frekvenser av biverkningar 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 ($< 1/10\,000$), okänd frekvens (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data).

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk (särskilt i början av behandlingen, när dosen höjs eller när höga doser intas. Vanligtvis avtar denna effekt vid fortsatt behandling).

Mindre vanliga: Yrsel, parestesier, tremor, rastlöshet.

Öron och balansorgan

Mycket vanliga: Tinnitus (särskilt i början av behandlingen, när dosen höjs eller när höga doser intas. Vanligtvis avtar denna effekt vid fortsatt behandling).

Hjärtat

Vanliga: Angina pectoris (särskilt i början av behandlingen); patienter som tidigare haft angina pectoris kan drabbas av en ökning i frekvens, duration och svårighetsgrad på attackerna.

Mindre vanliga: Palpitationer, takykardi.

Mycket sällsynta: Hjärtinfarkt.

Blodkärl

Mycket vanliga: Rodnad (särskilt i början av behandlingen, när dosen höjs eller när höga doser intas. Vanligtvis avtar denna effekt vid fortsatt behandling).

Mindre vanliga: Hypotoni, synkope

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné.

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Gastrointestinala besvär (t.ex. illamående, buksmärtor, kräkning, diarré, förstoppning), gingival hyperplasi och gingivit.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: Leverfunktionstörningar, förhöjda leverenzymmer (t.ex. transaminasförhöjning).

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Hud- och överkänslighetsreaktioner såsom hudutslag, klåda, urtikaria, exantem och fotosensitivitet.

Sällsynta: Leucocytoclastic vaskulit

Mycket sällsynta: Exfoliativ dermatit.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Myalgi, artralgi.

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Pollakisuri.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: Erektionsproblem/ sexuell dysfunktion

Mycket sällsynta: Gynekomasti, menorrhagi.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Perifert ödem (graden av ankelsvullnad är dosrelaterad).

Mindre vanliga: Trötthet, viktökning, svettning.

Mycket sällsynta: 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 till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoserings kan förorsaka en kraftig perifer vasodilatation med uttalad hypotension och ibland bradykardi.

Behandling

Aktivt kol, om befogat ventrikeltömning

De terapeutiska åtgärderna bör fokuseras på eliminering av den aktiva substansen och övervakning av vitala tecken. Om kraftig hypotension uppträder skall symtomatisk behandling sättas in, patienten skall placeras i rygggläge med höjda ben. Vid åtföljande bradykardi skall atropin (0,5 – 1,0 mg) ges intravenöst. Ytterligare intravenösa vätskor (t.ex. glukos, saltlösning eller dextran) bör försiktigt administreras under hemodynamisk övervakning för att hindra överbelastning av hjärtat.

Sympatomimetiska läkemedel med huvudsaklig effekt på α_1 -adrenoreceptorn (såsom dobutamin, dopamin, norepinefrin eller adrenalin) kan ges om ovan nämnda åtgärder är otillräckliga. Dosen beror på vilken effekt som erhålls.

Felodipin är endast i liten utsträckning (ungefär 9 %) dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonister, dihydropyridinderivat
ATC-kod: C08CA02

Verkningsmekanism

Felodipin är en kalciumantagonist tillhörande dihydropyridinklassen av kalciumkanalblockerare. Kalciumantagonister interfererar med spänningsberoende (långsamma) kalciumkanaler av L-typ i de glatta muskelcellernas plasmamembran och reducerar inflödet av kalciumjoner. Detta leder till vasodilatation.

Farmakodynamisk effekt

Felodipin har en högre selektivitet för glatt muskulatur i kärl än för hjärtmuskulatur. Felodipin dilaterar selektivt arterioler utan någon effekt på vener. Felodipin ger dosberoende sänkning av blodtrycket via vasodilatation och därmed en reduktion av det perifera kärlmotståndet. Både systoliskt och diastoliskt blodtryck sänks. Den hemodynamiska effekten av felodipin är förenad med en reflektorisk baroreceptormedierad takykardi. I terapeutiska doser har felodipin ingen direkt effekt på varken hjärtats kontraktilitet eller retledningssystem. Felodipin minskar kärlmotståndet i njurarna. Den glomerulära filtrationshastigheten kvarstår oförändrad.

Felodipin har en svag natriuretisk/diuretisk effekt och utlöser inte vätskeretention.

Felodipin kan användas i monoterapi men även samtidigt med betablockare, diuretika eller ACE-hämmare.

Pediatrik population

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av behandling med felodipin i pediatrika patienter med hypertoni. I en randomiserad dubbelblind studie med parallella grupper studerades den blodtryckssänkande effekten av felodipin givet en gång per dag till barn mellan 6 och 16 år med primär hypertoni. De behandlades under tre veckor 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 hos barn mellan 6 och 16 år.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Felodipin absorberas fullständigt vid oralt intag. Plasmanivåtoppar erhålls med depotformulering efter 3-5 timmar och ger sedan jämn plasmakoncentration av felodipin inom det terapeutiska området i 24 timmar. Steady state uppnås ungefär 3 dagar efter behandlingens start. Pga utbredd förstapassageeffekt blir endast ca 15 % av den administrerade dosen systemiskt tillgänglig.

Distribution

Felodipins plasmaproteinbindningsgrad är >99 %. Distributionsvolymen är ca 10 l/kg vid steady state, vilket indikerar hög grad av distribution ut till vävnader. Det sker ingen signifikant ackumulering under långtidsbehandling.

Metabolism

Felodipin metaboliseras i stor utsträckning i levern av CYP3A4. Samtliga identifierade metaboliter är inaktiva.

Eliminering

Ingen oförändrad ursprungssubstans är detekterbar i urinen. Felodipins genomsnittliga halveringstid i den terminala fasen är 25 timmar. Inaktiva hydrofila metaboliter som bildas vid biotransformation i levern elimineras huvudsakligen via njurarna (till ca 70 %), medan resten utsöndras i faeces. Plasmaclearance är i medeltal 1100 ml/l och är beroende av det hepatiska blodflödet.

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 av felodipin.

Äldre

Förhöjd plasmakoncentration har uppmätts hos äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Förhöjd plasmakoncentration på upp till 100 % har uppmätts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkar inte felodipins farmakokinetik, men ackumulering av inaktiva metaboliter uppstår vid njursvikt.

Effekt av mat

Absorptionshastigheten, men inte absorptionsgraden, påverkas av samtidigt intag av fetthaltig mat. $C_{\max}$ var 2 till 2,5 gånger högre efter intag av ett mål mat med hög fetthalt i jämfört med intag på fastande mage.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inga speciella risker för människor baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet. I reproduktionsstudier på djur upptäcktes biverkningar. Effekterna på råttor (förlängd dräktighetstid och komplicerade förlossningar) och kaniner (nedsatt utveckling av distala falanger, förmodligen på grund av minskad uteroplacental perfusion) visade inga bevis på en direkt teratogenisk effekt, men indikerar sekundära

konsekvenser av den farmakodynamiska effekten. Hos apor sågs onormal placering av de distala falangerna. Signifikansen av dessa observationer för människa är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Hypromellos

Povidon

Propylgallat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Dragering:

Hypromellos

Järnoxid röd (E172)

Järnoxid gul (E172)

Titandioxid (E171)

Talk

Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC aluminiumblister innehållande: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 250, 500 och 1000 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 18285
10 mg: 18286

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2003-08-08
Datum för den senaste förnyelsen: 2011-01-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-10-10