

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Felodipin Hexal 5 mg depottablett
Felodipin Hexal 10 mg depottablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Felodipin Hexal 5 mg depottablett
Hver depottablett inneholder 5 mg felodipin.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver depottablett inneholder 43,94 mg laktose (som monohydrat)

Felodipin Hexal 10 mg depottablett
Hver depottablett inneholder 10 mg felodipin.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver depottablett inneholder 87,88 mg laktose (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Felodipin Hexal 5 mg depottabletter
Blek rød til grå-røde, runde, bikonvekse depottabletter, omtrent 7 mm i diameter, merket 'F5' på den ene siden.

Felodipin Hexal 10 mg depottabletter
Blek rød til grå-røde, runde, bikonvekse depottabletter, omtrent 9 mm i diameter, merket 'F10' på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Hypertensjon

Stabil angina pectoris

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hypertensjon

Dosen bør justeres individuelt. Behandling kan startes opp med 5 mg én gang daglig. Avhengig av pasientens respons kan doseringen når dette er formålstjenlig, reduseres til 2,5 mg eller økes til 10 mg daglig. For doser på 2,5 mg skal det brukes et legemiddel med passende styrke.

Dersom det er nødvendig kan et annet antihypertensiva gis i tillegg. Standard vedlikeholdsdose er 5 mg én gang daglig.

Angina pectoris

Dosen bør justeres individuelt. Behandlingen bør innledes med 5 mg én gang daglig, og hvis nødvendig, økes til 10 mg én gang daglig.

Eldre pasienter

Innledende behandling med laveste tilgjengelige dose bør vurderes.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan ha forhøyede plasmakonsentrasjoner av felodipin og kan reagere på lavere doser (se pkt. 4.4).

For doser på 2,5 mg skal det brukes et legemiddel med passende styrke.

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset erfaring fra kliniske forsøk vedrørende bruk av felodipin hos hypertensive pediatriske pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Tablettene bør tas om morgenen og svelges med vann. For å opprettholde depotvirkningen må tablettene ikke deles, knuses eller tygges. Tablettene kan gis uten mat eller etter et lett måltid med lite fett og karbohydrater.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor felodipin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hemodynamisk signifikant hjerteklaffstenose.
- Dynamisk obstruksjon av venstre ventrikelutløp.
- Ustabil angina pectoris.
- Akutt hjerteinfarkt.
- Dekompensert hjertesvikt.
- Graviditet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt og sikkerhet av felodipin i behandling av hypertensive kriser har ikke blitt studert.

Felodipin kan forårsake signifikant hypotensjon med påfølgende takykardi. Dette kan føre til myokardiskemi hos utsatte pasienter.

Felodipin skilles ut via leveren. Følgelig kan høyere terapeutiske konsentrasjoner og respons forventes hos pasienter med en tydelig redusert leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering av legemidler som sterkt inducerer eller hemmer CYP3 A4 enzymer resulterer i henholdsvis betydelig redusert eller økt plasmanivå av felodipin. Derfor bør slike kombinasjoner unngås (se pkt. 4.5).

Mild gingival utvidelse har blitt rapportert hos pasienter med uttalt gingivitt/peridontitt. Utvidelsen kan unngås eller reverseres ved omhyggelig munnhygiene.

Felodipin Hexal inneholder natrium og laktose

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver depottablett, og er så godt som "natriumfritt".

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Felodipin metaboliseres i lever via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administrasjon av substanser som forstyrrer CYP3A4-enzymsystemet kan påvirke plasmakonsentrasjonen av felodipin.

Enzyminteraksjoner

Enzymhemmende og enzyminduserende substanser av cytokrom P450 isoenzymet 3A4 kan påvirke plasmanivået av felodipin.

Interaksjoner som fører til økt plasmakonsentrasjon av felodipin

CYP3A4 enzymehemmere har vist å forårsake en økning i plasmakonsentrasjoner av felodipin. Felodipin C_{max} og AUC økte henholdsvis 8 ganger og 6 ganger, når felodipin ble gitt sammen med itraconazol som er en potent hemmer av CYP3A4. Når felodipin og erytromycin ble gitt samtidig, økte C_{max} og AUC av felodipin med om lag 2,5 ganger. Cimetidin økte felodipin C_{max} og AUC med ca. 55 %. Kombinasjonen med sterke CYP3A4-hemmere bør unngås.

Ved klinisk signifikante bivirkninger forårsaket av økt felodipin-eksponering når den kombineres med potente CYP3A4-hemmere, bør justering av felodipin-dosen og/eller seponering av CYP3A4-hemmeren vurderes.

Eksempler:

- Cimetidin
- Erythromycin
- Itraconazol
- Ketokonazol
- Anti-HIV/proteasehemmere (f.eks. ritonavir)
- Visse flavonoider som finnes i grapefruktjuice

Felodipin tabletter bør ikke tas sammen med grapefruktjuice.

Interaksjoner som fører til redusert plasmakonsentrasjon av felodipin

Enzymindusere av cytokrom P450 3A4-systemet har vist å føre til en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av felodipin. Når felodipin ble gitt sammen med karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital, ble C_{max} og AUC av felodipin redusert med henholdsvis 82 % og 96 %. Kombinasjonen med sterke CYP3A4-indusere bør unngås.

Ved manglende effekt på grunn av redusert felodipin-eksponering når den kombineres med potente indukere av CYP3A4, bør justering av felodipin-dosen og/eller seponering av CYP3A4-induseren vurderes.

Eksempler:

- Fenytoin
- Karbamazepin
- Rifampicin
- Barbiturater
- Efavirenz
- Nevirapin
- Hypericum perforatum (Johannesurt)

Øvrige interaksjoner

Takrolimus: Felodipin kan øke konsentrasjonen av takrolimus. Når de brukes sammen bør serumkonsentrasjonen av takrolimus følges og det kan være nødvendig å justere takrolimusedosen.

Cyclosporin: Felodipin innvirker ikke på plasmakonsentrasjonen av cyclosporin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Felodipin skal ikke gis under graviditet. Prekliniske reproduksjonstoksiske studier har vist føtale utviklingseffekter, som anses å skyldes den farmakologiske virkningen av felodipin.

Amming

Felodipin er påvist i morsmelk, og behandling under amming anbefales ikke på grunn av utilstrekkelige data vedrørende mulig effekt på spedbarnet.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekt av felodipin på pasientens fruktbarhet. En preklinisk reproduksjonsstudie hos rotter (se pkt. 5.3), viste effekter på fosterutvikling, men ingen effekt på fertilitet ved tilnærmede terapeutiske doser.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Felodipin har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis pasienter som tar felodipin lider av hodepine, kvalme, svimmelhet eller fatigue, kan evnen til å reagere svekkes. Forsiktighet anbefales spesielt ved start av behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Felodipin kan forårsake rødming, hodepine, palpitasjoner, svimmelhet og fatigue. De fleste av disse reaksjonene er doseavhengige og forekommer ved starten av behandlingen eller etter en doseøkning. Dersom det oppstår slike reaksjoner, er de vanligvis forbigående og forsvinner etter hvert.

Hovne ankler, som er doseavhengig, kan forekomme hos pasienter som behandles med felodipin. Dette kommer av prekapillær vasodilatasjon og er ikke relatert til noen generell væskeretensjon.

Mild gingival forstørrelse har blitt rapportert hos pasienter med kraftig gingivitt/periodontitt. Forstørrelsen kan unngås eller reverseres ved god munnhygiene.

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene som er listet opp nedenfor har blitt identifisert i kliniske forsøk og fra bivirkningsovervåkning etter markedsføring.

Følgende definisjoner og frekvenser er benyttet:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1000$)

Svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$)

Tabell 1 Bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Hodepine Svimmelhet, parestesier
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Takykardi, palpitasjoner
Karsykdommer	Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Rødme Hypotensjon Synkope
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige Sjeldne Svært sjeldne	Kvalme, abdominalsmerter Oppkast Gingival hyperplasi, gingivitt
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Forhøyede nivåer av leverenzymmer

<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Mindre vanlige Sjeldne Svært sjeldne	Utslett, pruritus Urtikaria Fotosensitivitetsreaksjoner, leukocytoklastisk vaskulitt
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Sjeldne	Artralgi, myalgi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Svært sjeldne	Pollakisuri
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Sjeldne	Impotens/seksuell dysfunksjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Svært vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne	Perifer ødem Fatigue Hypersensitivitetsreaksjoner, f.eks. angioødem, feber

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering kan medføre uttalt perifer vasodilasjon med markert hypotensjon og noen ganger bradykardi.

Behandling

Hvis berettiget: aktivt kull, ventrikkelskylling hvis utført innen én time etter inntak.

Dersom alvorlig hypotensjon oppstår, bør symptomatisk behandling gis,

Pasienten bør plasseres liggende på ryggen med benene løftet. Ved bradykardi gis atropin 0,5-1 mg i.v. Hvis dette ikke er tilstrekkelig, bør plasmavolumet økes ved infusjon av f.eks glukose, saltvann eller dekstran. Sympatomimetiske legemidler som først og fremst har effekt på α_1 -adrenerge reseptorer kan gis dersom de ovennevnte tiltak ikke er tilstrekkelige.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumantagonister, dihydropyridinderivater, ATC-kode: C08CA02

Virkningsmekanisme

Felodipin er en karselektiv kalsiumantagonist som senker blodtrykket ved å redusere systemisk vaskulær motstand. På grunn av stor selektivitet for glatt muskulatur i arterioler, har felodipin i terapeutiske doser ingen direkte virkning på hjertets kontraktilitet eller ledningsevne. Siden det ikke er noen effekt på glatt muskulatur i venøse kar eller adrenerg vasomotorisk kontroll, er ikke felodipin assosiert med ortostatisk hypotensjon.

Felodipin har en mild natriuretisk/vanndrivende effekt og væskeretensjon oppstår ikke.

Farmakodynamiske effekter

Felodipin er effektiv i alle grader av hypertensjon. Den kan anvendes som monoterapi eller i kombinasjon med andre antihypertensive legemidler, f.eks betareseptorblokkere, diuretika og ACE-hemmere, for å oppnå en økt antihypertensiv virkning. Felodipin reduserer både systolisk og diastolisk blodtrykk, og kan anvendes ved isolert systolisk hypertensjon.

Felodipin har antianginal og antiiskemisk effekt som skyldes forbedret balanse mellom tilførsel/behov av oksygen i myokard. Koronar vaskulær motstand reduseres og koronar blodstrøm og myokardial oksygentilførsel økes med felodipin på grunn av utvidelse av både epikardiale arterier og arterioler.

Reduksjon i systemisk blodtrykk, forårsaket av felodipin, fører til reduksjon i venstre ventrikulær afterload og oksygenforbruk i myokardet.

Felodipin øker belastningskapasiteten og reduserer anginaanfall hos pasienter med stabil anstrengelsesutløsende angina pectoris. Felodipin kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med betareseptorblokkere hos pasienter med stabil angina pectoris.

Hemodynamiske effekter

Felodipins primære hemodynamiske effekt er en reduksjon av total perifer vaskulær motstand, som fører til en reduksjon av blodtrykket. Effektene er doseavhengig. Vanligvis er en reduksjon i blodtrykket tydelig to timer etter første orale dose og varer i minst 24 timer, og trough/peak ratio er vanligvis godt over 50 %.

Plasmakonsentrasjonene av felodipin har positiv korrelasjon med nedgang i total perifer motstand og blodtrykk.

Effekter på hjertet

Felodipin har i terapeutiske doser ingen effekt på hjertets kontraktilitet, atrioventrikulære overledning eller refraktærperioden.

Blodtrykkssenkende behandling med felodipin er forbundet med betydelig tilbakegang av allerede eksisterende venstre ventrikkel hypertrofi.

Effekter på nyrene

Felodipin har en natriuretisk og vanddrivende effekt på grunn av redusert tubulær reabsorpsjon av filtrert natrium. Felodipin påvirker ikke daglig utskillelse av kalium. Renal vaskulær motstand reduseres med felodipin. Felodipin påvirker ikke utskillelse av albumin i urin.

Hos nyretransplanterte pasienter behandlet med ciklosporin, reduserer felodipin blodtrykket og forbedrer både blodstrøm i nyre og glomerulær filtrasjonshastighet. Felodipin kan også forbedre tidlig renal graft funksjon

Klinisk effekt og sikkerhet

I HOT (Hypertension Optimal Treatment) studien ble effekten på større kardiovaskulære hendelser (dvs. akutt hjerteinfarkt, hjerneslag og kardiovaskulær død) studert i forhold til diastolisk blodtrykksmål <90 mmHg, <85 mmHg og <80 mmHg og oppnådd blodtrykk, med felodipin som baseline terapi.

Totalt 18790 hypertensive pasienter (DBP 100-115 mmHg), i alderen 50-80 år ble fulgt i en periode på gjennomsnittlig 3,8 år (område 3,3-4,9). Felodipin ble gitt som monoterapi eller i kombinasjon med en betablokker, og/eller en ACE-hemmer og/eller et diuretikum. Studien viste fordelene ved å senke SBP og DBP ned til henholdsvis 139 og 83 mmHg.

Ifølge den svenske STOP-2 studien (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study), som omfattet 6614 pasienter i alderen 70-84 år, har dihydropyridinkalsiumantagonister (felodipin og isradipin) vist de samme forebyggende effektene på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet som andre vanlige antihypertensiva - ACE-hemmere, betablokkere og diuretika.

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset erfaring fra kliniske studier vedrørende bruk av felodipin hos hypertensive pediatriske pasienter. I en randomisert, dobbelblind, 3 ukers parallell gruppestudie hos barn i alderen 6-16 år med primær hypertensjon, ble den antihypertensive effekten undersøkt ved én gang daglig felodipin 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33) og 10 mg (n=31) sammenlignet med placebo (n=35). Studien kunne ikke vise at felodipin reduserte blodtrykket hos barn i alderen 6-16 år (se pkt. 4.2).

Langtidseffekten av felodipin på vekst, pubertet og generell utvikling er ikke undersøkt.

Langtidseffekten av antihypertensiv behandling i barndommen for å redusere kardiovaskulær morbiditet og mortalitet som voksen er heller ikke fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Felodipin gis som tabletter med forlenget frisetting, som blir fullstendig absorbert i mage-tarmkanalen. Den systemiske tilgjengelighet av felodipin er ca 15 % og er uavhengig av dose i det terapeutiske doseområdet. Tabletten med forlenget frisetting fører til en langvarig absorpsjonsfase av felodipin. Dette resulterer i stabil plasmakonsentrasjon av felodipin innenfor det terapeutiske området i 24 timer. Maksimal blodplasmanivå (t_{max}) oppnås med depot-formulering etter 3 til 5 timer. Hastigheten, men ikke omfanget, av absorpsjonen av felodipin **økes** når det tas samtidig med mat med høyt fettinnhold.

Plasmaproteinbinding av felodipin er ca. 99 %. Den er hovedsakelig bundet til albuminfraksjonen. Distribusjonsvolum ved steady state er 10 l/kg.

Felodipin metaboliseres i stor grad i leveren via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), og alle identifiserte metabolitter er inaktive. Felodipin har høy clearance med en gjennomsnittlig blodclearance på 1200 ml/min.

Det er ingen signifikant akkumulering under langtidsbehandling.

Eldre pasienter og pasienter med nedsatt leverfunksjon har i gjennomsnitt høyere plasmakonsentrasjoner av felodipin enn yngre pasienter. Farmakokinetikken til felodipin er ikke forandret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter i hemodialyse.

Eliminasjon

Halveringstiden av felodipin i elimineringsfasen er omtrent 25 timer, og steady state er nådd etter 5 dager. Det er ingen risiko for akkumulering ved langtidsbehandling. Omtrent 70 % av en gitt dose utskilles som metabolitter i urinen, resten utskilles i fæces. Mindre enn 0,5 % av en dose utskilles uforandret i urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

Plasmakonsentrasjonen er direkte proporsjonal med dosen innenfor det terapeutiske doseområdet 2,5-10 mg.

Pediatrisk populasjon

I en enkeltdose (felodipin depottablett 5 mg) farmakokinetisk studie med et begrenset antall barn i alderen mellom 6 og 16 år (n=12) var det ikke sett en tydelig sammenheng mellom alder og AUC, C_{max} eller halveringstiden til felodipin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitet

I en studie på fertilitet og generell reproduksjonstoksisitet hos rotter behandlet med felodipin, ble det observert en forlengelse av fødselen, med påfølgende vanskelig fødsel/økt føtal dødelighet og tidlig postnatal død i gruppen med middels og høy dosering. Disse effektene ble relatert til den hemmende effekten av felodipin ved høye doser på kontraktiliteten til uterus. Ingen forstyrrelse i fertilitet hos rotter ble observert ved doser innenfor det terapeutiske området.

Reproduksjonsstudier på kaniner har vist en doserelatert reversibel forstørrelse av mamma kjertlene til moren og doserelatert digital anomali hos fostrene. Anomalitetene i føtus ble induisert ved administrering av felodipin tidlig i den føtale utviklingen (før dag 15 av graviditeten).

I en reproduksjonsstudie på aper, ble det sett en unormal stilling i distal falange.

Det var ingen andre prekliniske funn som ble ansett å være av betydning, og de reproduktive funnene anses å være relatert til den farmakologiske virkningen av felodipin når det blir gitt til normotensive dyr. Relevansen av disse funnene for pasienter som får felodipin er ukjent. Fra informasjonen som vedlikeholdes i interne pasientsikkerhetsdatabaser har det imidlertid ikke vært rapportert om kliniske tilfeller av falangeale endringer hos fostre/nyfødte som har blitt eksponert for felodipin i livmoren.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Laktosemonohydrat
Natriumlaurylsulfat
Hypromellose
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Laktosemonohydrat
Hypromellose
Makrogol 4000
Jernoksid, gul (E 172)
Jernoksid, rød (E 172)
Titandioksid (E 171)

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

Felodipin Hexal 5 mg depottabletter
3 år

Felodipin Hexal 10 mg depottabletter
4 år

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Depottablettene er pakket i blisterpakning av PVC/Alu eller en HDPE-beholder i en eske.

Pakningsstørrelser:

7, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 98, 100, 100x1 og 250 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

5 mg: 02-1323
10 mg: 02-1324

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.02.2003
Dato for siste fornyelse: 29.10.2007

10. OPPDATERINGSDATO

13.02.2020