ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Фелодип

(Felodip)

***Склад*:**

діюча речовина: фелодипін;

1 таблетка містить 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг фелодипіну;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, повідон, пропілгалат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка таблетки по 2,5 мг: гіпромелоза, заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), тальк, пропіленгліколь;

оболонка таблетки по 5 мг та по 10 мг: гіпромелоза, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), тальк, пропіленгліколь.

Лікарська форма. Таблетки з модифікованим вивільненням.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2,5 мг: таблетки, вкриті оболонкою, жовтого кольору, круглі, двоопуклі, діаметром 9 мм, з відбитком «2.5» з одного боку;

таблетки по 5 мг: таблетки, вкриті оболонкою, світло-рожевого кольору, круглі, двоопуклі, діаметром 9 мм, з відбитком «5» з одного боку;

таблетки по 10 мг: таблетки, вкриті оболонкою, червоно-коричневого кольору, круглі, двоопуклі, діаметром 9 мм, з відбитком «10» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори кальцієвих каналів з переважною дією на судини. Похідні дигідропіридину. Код АТХ С08С А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фелодипін – вазоселективний блокатор кальцієвих каналів, який знижує артеріальний тиск

шляхом зменшення периферичного судинного опору. У терапевтичних дозах фелодипін вибірково впливає на гладкі м’язи артеріол, не чинить безпосереднього впливу на скоротливість та провідність серця. Лікарський засіб не впливає на гладкі м’язи вен та адренергічні вазомоторні механізми, і, отже, прийом фелодипіну не пов’язаний з симптомами ортостатичної гіпотензії. Фелодипін має свій власний помірний натрійуретичний та діуретичний ефект і, таким чином, не спричиняє затримку рідини в організмі.

Фелодипін є ефективним при різних ступенях артеріальної гіпертензії. Його можна застосовувати як монотерапію або в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами (наприклад: β-блокаторами, діуретиками або інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) для посилення антигіпертензивної дії. Фелодипін знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск, і його можна призначати у випадку ізольованої систолічної гіпертензії. Фелодипін зберігає свою антигіпертензивну ефективність також у комбінації з нестероїдними протизапальними засобами.

Фелодипін проявляє антиангінальну та протиішемічну дію завдяки впливу на баланс між споживанням і постачанням міокарда киснем. Фелодипін зменшує опір коронарних судин. Кровотік через коронарні судини і насичення міокарда киснем також підвищуються завдяки дилатації епікардіальних артерій та артеріол. Фелодипін ефективно попереджає утворення і розвиток спазму коронарних судин. Зниження системного артеріального тиску, зумовлене фелодипіном, послаблює постнавантаження на лівий шлуночок і знижує потребу міокарда в кисні.

Фелодипін поліпшує переносимість навантажень і зменшує частоту виникнення нападів у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги. Пацієнтам зі стабільною стенокардією фелодипін можна призначати як монотерапію або в комбінації з блокаторами ß-адренорецепторів.

Фелодипін є ефективним засобом, який добре переноситься дорослими пацієнтами, незважаючи на вік, расу, пацієнтами з супутніми захворюваннями, такими як застійна серцева недостатність, бронхіальна астма та інші обструктивні захворювання легень, ниркова недостатність, цукровий діабет, подагра, гіперліпідемія, феномен Рейно, а також пацієнтами після трансплантації нирок. Фелодипін не впливає на глікемію і ліпідний профіль.

Місце і механізм дії. Основна фармакодинамічна риса фелодипіну полягає у високому ступені судинної селективності. Міогенно активні гладкі м’язи резистивних артеріол особливо чутливі до дії фелодипіну. Фелодипін пригнічує електричну та скоротливу активність гладких м’язів судин, впливаючи на кальцієві канали у клітинній мембрані.

Гемодинамічні ефекти. Первинний гемодинамічний ефект фелодипіну полягає у зниженні загального периферичного судинного опору, що спричиняє зниження артеріального тиску. Цей ефект залежить від дози. Загалом зниження артеріального тиску спостерігається через 2 години після однократного прийому і триває щонайменше 24 години, а співвідношення T/P (trough/peak – співвідношення кінцевого і пікового ефекту) досягає величин значно вищих, ніж 50%. Існує позитивне співвідношення між концентрацією фелодипіну у плазмі крові, зниженням периферичного судинного опору та артеріального тиску.

Серцеві ефекти. У терапевтичних дозах фелодипін не впливає на скоротливість серця, атріовентрикулярну провідність та рефрактерний період атріовентрикулярного вузла. Гіпотензивна терапія фелодипіном пов’язана зі значною регресією існуючої гіпертрофії лівого шлуночка.

Ниркові ефекти. Фелодипін має незначну натрійуретичну та діуретичну дію, оскільки знижує тубулярну реабсорбцію натрію. Фелодипін не впливає на добове виведення калію або альбуміну. Судинний опір нирок зменшується після прийому фелодипіну. Нормальна *швидкість* клубочкової *фільтрації (ШКФ) не змінюється.* У пацієнтів з порушеною функцією нирок у процесі лікування фелодипіном ШКФ може підвищуватися.

У пацієнтів, які приймають циклоспорин після трансплантації нирок, фелодипін знижує артеріальний тиск, покращує нирковий кровотік і швидкість ШКФ. Фелодипін може покращувати функціонування трансплантата на ранніх стадіях після трансплантації.

Ефективне зниження високого артеріального тиску особливо корисне для пацієнтів з цукровим діабетом.

Клінічна ефективність. У дослідженні HOT (Hypertension Optimal Treatment – «Оптимальне лікування артеріальної гіпертензії») вивчалася залежність великих серцево-судинних подій (таких як гострий інфаркт міокарда, інсульт та летальний наслідок через серцево-судинне захворювання) від цільового діастолічного артеріального тиску ≤ 90 мм рт. ст., ≤ 85 мм рт. ст. та ≤ 80 мм рт. ст. і досягнутого показника артеріального тиску, при цьому фелодипін застосовувався як базисна терапія.

Загалом 18790 пацієнтів з артеріальною гіпертензією (діастолічний артеріальний тиск 100–115 мм рт. ст.) віком 50–80 років знаходилися під наглядом протягом в середньому 3,8 року (від 3,3 до 4,9). Фелодипін застосовувався як монотерапія або в комбінації з β-блокатором та/або інгібітором АПФ, та/або діуретиком. Позитивними результатами дослідження було зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску до 139 і 83 мм рт. ст. відповідно.

У дослідженні STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 – «Шведське дослідження з участю пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією-2»), в якому брали участь 6614 пацієнтів віком від 70 до 84 років, блокатори кальцієвих каналів, що є похідними дигідропіридину (фелодипін та ісрадипін), показали такий самий запобіжний ефект стосовно смертності та захворюваності внаслідок серцево-судинних патологій, як і інші широко застосовувані класи антигіпертензивних лікарських засобів – інгібітори АПФ, β-блокатори та діуретики.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Фелодипін повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті після перорального прийому таблеток з модифікованим вивільненням. Біодоступність у людини становить приблизно 15% і не залежить від прийнятої дози в діапазоні терапевтичного інтервалу. Завдяки особливостям лікарської форми модифіковане вивільнення фелодипіну подовжує фазу всмоктування та забезпечує його рівномірну концентрацію у плазмі крові протягом 24 годин. При застосуванні лікарської форми з пролонгованою дією максимальний рівень фелодипіну у плазмі крові (t_{max}) досягається через 3–5 годин. У разі одночасного застосування фелодипіну з жирною їжею підвищується швидкість його абсорбції без зміни ступеня абсорбції.

Розподіл. 99% фелодипіну зв’язується з плазмовими протеїнами, переважно з альбумінами. Об’єм розподілу у рівноважному стані становить 10 л/кг.

Метаболізм. Фелодипін метаболізується головним чином у печінці за допомогою цитохрому P450 3A4 (CYP3A4), всі його метаболіти неактивні. Фелодипін належить до лікарських засобів з

високим кліренсом, який в середньому складає 1200 мл/хв. При тривалому застосуванні не відзначено суттєвої кумуляції лікарського засобу.

У пацієнтів літнього віку та пацієнтів з порушенням функції печінки концентрація фелодипіну у плазмі крові вища, ніж у молодших пацієнтів. Фармакокінетика фелодипіну не змінюється у пацієнтів з порушенням функції нирок, у тому числі пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі.

Виведення. Період напіввиведення фелодипіну становить близько 25 годин, а рівноважна концентрація досягається через 5 днів. При тривалому застосуванні кумуляція діючої речовини не відбувається. Приблизно 70% прийнятої дози препарату виводиться з сечею, а решта – з калом у формі метаболітів. У незміненому вигляді із сечею виводиться менше 0,5% прийнятої дози.

Лінійність/нелінійність. Концентрації у плазмі крові прямо пропорційні до дози в межах терапевтичного діапазону, що становить 2,5–10 мг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Профілактичне лікування хронічної стабільної стенокардії.

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до фелодипіну та до інших дигідропіридинів (теоретичний ризик перехресної реактивності) або до інших компонентів лікарського засобу.

- Декомпенсована серцева недостатність.

– Нестабільна стенокардія.

- Гострий інфаркт міокарда.

– Динамічна обструкція виносного тракту лівого шлуночка.

- Виражений аортальний/мітральний стеноз.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фелодипін метаболізується в печінці за допомогою цитохрому Р450 3А4 (CYP3A4). Одночасне застосування речовин, які взаємодіють з ферментною системою цитохрому Р450 3А4, може вплинути на рівні фелодипіну у плазмі крові.

Ферментні взаємодії

Препарати, які є інгібіторами або індукторами ізоферменту 3А4 цитохрому Р450, можуть

проявляти вплив на рівень фелодипіну у плазмі крові.

Взаємодії, що призводять до підвищення концентрації фелодипіну у плазмі крові

Інгібітори ензимів, такі як циметидин, ранітидин, еритроміцин, ітраконазол, кетоконазол, анти-ВІЛ-препарати/ інгібітори протеази (приміром, ритонавір), хінідин та деякі флавоноїди, що містяться в грейпфрутовому соці, підвищують концентрацію фелодипіну в плазмі крові. При застосуванні сумісно з потужним інгібітором CYP3A4 ітраконазолом C_{max} та AUC фелодипіну зростали у 8 та 6 раз відповідно. При поєднаному застосуванні з еритроміцином C_{max} та AUC фелодипіну збільшувались у 2,5 раза, а циметидин підвищував C_{max} та AUC фелодипіну приблизно на 55%. Слід уникати комбінацій фелодипіну з потужними інгібіторами CYP3A4. У випадку розвитку клінічно значущих побічних явищ внаслідок надмірного впливу фелодипіну, що виник при комбінації препарату з потужними інгібіторами CYP3A4, рекомендується відкоригувати дозу фелодипіну та/або припинити застосування інгібітора CYP3A4.

Взаємодії, що призводять до зниження концентрації фелодипіну у плазмі крові

Індуктори ензимів, такі як фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, барбітурати, ефавіренз, невірапін і звіробій *(Hypericum perforatum),* можуть знижувати концентрацію фелодипіну у плазмі крові, тому пацієнтам, які приймають ці ліки, можуть бути потрібні вищі дози. При застосуванні фелодипіну разом з карбамазепіном, фенітоїном або фенобарбіталом C_{max} фелодипіну знижувався на 82%, а AUC – на 96%. Слід уникати комбінацій фелодипіну з потужними індукторами CYP3A4.

У разі недостатньої клінічної ефективності внаслідок зниження концентрації фелодипіну при його застосуванні в комбінації з потужними індукторами CYP3A4 рекомендується відкоригувати дозу фелодипіну та/або припинити використання індуктора CYP3A4.

Додаткові взаємодії

Фелодипін може підвищувати концентрацію такролімусу. У разі одночасного застосування фелодипіну і такролімусу необхідно контролювати концентрацію такролімусу у плазмі крові і відповідно відкоригувати його дозу.

Фелодипін не впливає на плазмову концентрацію циклоспорину.

Грейпфрутовий сік підвищує плазмовий рівень і біодоступність фелодипіну через наявність у ньому флавоноїдів, тому його не можна застосовувати разом з фелодипіном.

Антигіпертензивні препарати пролонгують гіпотензивну дію фелодипіну.

Симпатоміметики знижують ефект фелодипіну.

Коригування дози не потрібно при одночасному застосуванні фелодипіну з дигоксином.

Фелодипін не вливає на частку вільних фракцій інших ліків, які характеризуються значним зв’язуванням з білками плазми крові, наприклад варфарин.

Особливості застосування.

Ефективність та безпеку застосування фелодипіну при лікуванні гіпертонічного кризу не

досліджували.

Як і інші вазодилататори, лікарський засіб Фелодип може рідко спричиняти значну артеріальну гіпотензію з тахікардією, що у чутливих пацієнтів може призвести до ішемії міокарда.

Фелодипін метаболізується в печінці. У зв'язку з цим більш високі терапевтичні концентрації і відповідь на лікування можна очікувати у пацієнтів зі значно зниженою функцією печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Одночасне застосування потужних індукторів або інгібіторів ізоферментів CYP3A4 може призводити до значного зниження або збільшення плазмових рівнів фелодипіну відповідно. Тому слід уникати таких комбінацій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Легка гіперплазія ясен була зареєстрована у пацієнтів з вираженим гінгівітом/періодонтитом. Цьому можна запобігти при дотриманні ретельної гігієни ротової порожнини.

Лікарський засіб Фелодип слід з обережністю призначати пацієнтам з тяжкою дисфункцією лівого шлуночка.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або при мальабсорбції глюкози-галактози не можна застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Фелодип протипоказаний у період вагітності. Неклінічні дослідження репродуктивної токсичності показали вплив на розвиток плода, пов'язаний з фармакологічною дією фелодипіну.

Годування груддю

Фелодип може проникати у грудне молоко, але невідомо, чи чинить він негативний вплив на новонароджених. Через обмежені дані щодо безпеки препарату для немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, фелодипін не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність

Відсутні дані щодо впливу фелодипіну на фертильність. Дослідження на щурах продемонстрували наявність певного впливу на розвиток плода та відсутність впливу на фертильність при застосуванні терапевтичних доз.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Фелодипін має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Якщо під час застосування лікарського засобу пацієнти відчувають головний біль, нудоту, запаморочення або слабкість, швидкість їхньої реакції може бути

порушена. Особливу обережність слід проявляти на початку терапії.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі:

Артеріальна гіпертензія.

Режим дозування завжди визначається індивідуально.

Терапія починається з дози 5 мг 1 раз на добу. Залежно від клінічної відповіді дозу можна зменшити до 2,5 мг або підвищити до 10 мг на добу. У разі необхідності можна додати інший антигіпертензивний препарат. Стандартна підтримуюча доза становить 5 мг 1 раз на добу.

Стенокардія.

Режим дозування завжди визначається індивідуально.

Терапія починається з дози 5 мг 1 раз на добу. У разі необхідності цю дозу можна збільшити до 10 мг 1 раз на добу.

Фелодипін можна застосовувати в комбінації з β-блокаторами, інгібіторами АПФ або діуретиками. Гіпотензивна дія зазначених препаратів може мати адитивний ефект, тому комбіновану терапію слід застосовувати з обережністю для уникнення гіпотензії.

Пацієнти літнього віку: лікування слід розпочинати з найменшої можливої дози препарату.

Пацієнти з порушенням функції нирок: пацієнти з порушенням функції нирок не потребують коригування дози.

Пацієнти з порушенням функції печінки: у пацієнтів з порушенням функції печінки може спостерігатися підвищення концентрації фелодипіну у плазмі крові. Такі пацієнти можуть бути чутливими до лікування нижчими дозами.

Спосіб застосування: лікарський засіб краще приймати вранці, перед їдою або після легкого сніданку, що не містить великої кількості жирів та вуглеводів. Таблетки не можна розжовувати, ділити чи подрібнювати, для збереження їх властивості модифікованого вивільнення. Таблетки необхідно ковтати цілими, запиваючи водою.

Діти. З огляду на обмежений досвід застосування у педіатричній практиці лікарський засіб не слід призначати дітям.

Передозування.

Симптоми. Передозування може спричиняти надмірну периферичну вазодилатацію з вираженою артеріальною гіпотензією, яка іноді може супроводжуватися брадикардією.

Лікування. По можливості застосовувати активоване вугілля, промивання шлунка, якщо

пройшло не більше 1 години після прийому надмірної дози. При тяжкій артеріальній гіпотензії показане симптоматичне лікування. Слід надати пацієнту горизонтального положення із припіднятими ногами. При брадикардії внутрішньовенно ввести
атропін 0,5–1 мг. Якщо цього недостатньо, необхідно поповнити об'єм плазми крові за допомогою інфузії, наприклад глюкози, 0,9% розчину натрію хлориду, декстрану. Якщо вжиті заходи не привели до нормалізації клінічного стану, можна застосувати симпатоміметики з переважним впливом на α_1-адренорецептори.

Побічні реакції.

Як і інші блокатори кальцієвих каналів, препарат може спричиняти почервоніння обличчя, головний біль, відчуття серцебиття, запаморочення і втомлюваність. Більшість із цих реакцій є дозозалежними і найчастіше проявляються на початку лікування або при підвищенні дози. Зазвичай вони є тимчасовими. Також можуть виникнути, залежно від дози, набряки у ділянці щиколоток, які є наслідком прекапілярної вазодилатації, а не схильністю до затримки рідини в організмі. У пацієнтів із запаленням ясен чи з періодонтитом може виникнути гіперплазія ясен, цьому можна запобігти, дотримуючись ретельної гігієни ротової порожнини.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (наприклад, кропив'янка та ангіоневротичний набряк).

З боку нервової системи: головний біль, порушення сну, сонливість, запаморочення, парестезія, неспокій, дратівливість, сплутаність свідомості, депресія.

З боку респіраторної системи: задишка, носова кровотеча.

З боку серцево-судинної системи: погіршення проявів стенокардії (особливо на початку лікування). Переважно у пацієнтів із симптоматичною ішемічною хворобою серця: синкопе, пальпітація, тахікардія, інфаркт міокарда, припливи, периферичний набряк (ступінь набряку у ділянці щиколоток залежить від дози), артеріальна гіпотензія.

З боку репродуктивної системи: імпотенція/ статева дисфункція.

З боку сечовидільної системи: часте сечовипускання.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, гінгівіт, гіперплазія ясен, біль у черевній порожнині, блювання, періодонтит, діарея, запор, сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівнів печінкових ферментів, холестатичний гепатит.

З боку шкіри: гіперемія, шкірний висип, свербіж, чутливість до світла, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, вузликова еритема, лейкоцитокластичний васкуліт.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, міалгія, м'язовий тремор.

Системні порушення та місцеві реакції: підвищена втомлюваність, підвищення температури тіла.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 ˚С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 10 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Меркле ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса його місця провадження діяльності.

Людвіг-Меркле-Штрассе 3, 89143 Блаубойрен, Німеччина.