

Felodipin Sandoz® 5 mg Retardtabletten Felodipin Sandoz® 10 mg Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL
Felodipin Sandoz® 5 mg Retardtabletten
Felodipin Sandoz® 10 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Felodipin Sandoz 5 mg

1 Retardtablette enthält 5 mg Felodipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Felodipin Sandoz 10 mg

1 Retardtablette enthält 10 mg Felodipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Felodipin Sandoz 5 mg

Hellrote bis graurote, runde, bikonvexe Retardtablette mit der Prägung „F5“ auf einer Seite.

Felodipin Sandoz 10 mg

Hellrote bis graurote, runde, bikonvexe Retardtablette mit der Prägung „F10“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis ist den individuellen Bedürfnissen des Patienten anzupassen. Felodipin ist in der Regel wie folgt anzuwenden: Die empfohlene Initialdosis beträgt 1-mal täglich 5 mg Felodipin. Bei Bedarf kann die Dosis auf 1-mal täglich 10 mg Felodipin erhöht oder ein anderes Antihypertonicum zusätzlich angewendet werden. Eine Dosiserhöhung soll im Abstand von mindestens 2 Wochen erfolgen. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 1-mal täglich 5-10 mg. Die Tageshöchstdosis beträgt 10 mg Felodipin.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die empfohlene Initialdosis anzupassen. Nachfolgende Dosiserhöhungen sind mit besonderer Vorsicht vorzunehmen. Bei einer Dosierung von 2,5 mg ist ein Arzneimittel mit einer geeigneten Stärke zu verwenden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Eine Anpassung der Dosis ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich. Die Pharmakokinetik

wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht signifikant beeinflusst.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die empfohlene Anfangsdosis bis auf die niedrigste therapeutisch wirksame Felodipin-Dosis abgesenkt werden. Eine Dosissteigerung sollte nur nach kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei einer Dosierung von 2,5 mg ist ein Arzneimittel mit einer geeigneten Stärke zu verwenden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sollte Felodipin nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen wurde.

Zur Anwendung von Felodipin bei Kindern und Jugendlichen mit Bluthochdruck liegen begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien vor, siehe Abschnitte 5.1 und 5.2.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser, jedoch KEIN Grapefruitsaft!) morgens einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Retardtabletten sollten ganz geschluckt und weder gekaut noch zerdrückt werden.

Die Retardtabletten können nüchtern oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden, eine fettreiche Mahlzeit ist jedoch zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Felodipin ist kontraindiziert bei Patienten

- mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Felodipin (oder anderen Dihydropyridinen) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- mit kardiogenem Schock (wie bei anderen Kalziumblockern ist die Behandlung bei Patienten, die einen kardiogenen Schock entwickeln, zu beenden)
- mit hämodynamisch signifikanter Obstruktion der Herzklappen
- mit dynamischer Auswurfobstruktion
- mit instabiler Angina pectoris
- die einen akuten Myokardinfarkt hatten (innerhalb 4-8 Wochen nach einem Myokardinfarkt)
- mit dekompensierter Herzinsuffizienz
- während der Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Felodipin kann signifikante Hypotonie mit nachfolgender Tachykardie hervorrufen. Dies kann bei entsprechend veranlagten Patienten zu Myokardischämie führen.

Felodipin muss bei Patienten mit Neigung zu Tachykardie mit Vorsicht angewendet werden.

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Felodipin in der Sekundärprophylaxe des Myokardinfarktes von Nutzen ist.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Felodipin in der Behandlung der malignen Hypertonie wurde nicht untersucht.

Felodipin sollte bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Funktionsstörung des Herzens mit Vorsicht angewendet werden.

Felodipin wird über die Leber ausgeschieden. Demzufolge sind bei Patienten mit deutlich verminderter Leberfunktion höhere therapeutische Konzentrationen und Ansprechen zu erwarten (siehe auch Abschnitt 4.2).

Lactose

Die Retardtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Enzymwechselwirkungen

Enzymhemmende und enzyminduzierende Substanzen des Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 können Einfluss auf die Plasmaspiegel von Felodipin haben.

Wechselwirkungen, die zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Felodipin führen

Es wurde gezeigt, dass Enzyminhibitoren einen Anstieg der Plasmakonzentration von Felodipin bewirken, beispielsweise Cimetidin, Erythromycin, Itraconazol, Ketoconazol und HIV-Proteasehemmer (z. B. Ritonavir) führen zu erhöhten Plasmaspiegeln von Felodipin.

Grapefruitsaft führt zu erhöhten maximalen Felodipin-Plasmaspiegeln und gesteigerter Bioverfügbarkeit; dies ist wahrscheinlich bedingt durch die Interaktion mit den Flavonoiden im Fruchtsaft. Diese Wechselwirkung wurde auch bei anderen Dihydropyridin-Kalziumantagonisten beobachtet und stellt einen Klasseneffekt dar. Daher sollte Grapefruitsaft nicht zusammen mit Felodipin eingenommen werden.

Wechselwirkungen, die zu einer Abnahme der Plasmakonzentration von Felodipin führen

Enzyminduktoren können eine Senkung der Plasmakonzentration von Felodipin

Felodipin Sandoz® 5 mg Retardtabletten
Felodipin Sandoz® 10 mg Retardtabletten

bewirken, so z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Barbiturate, Efavirenz, Nevirapin und Hypericum perforatum (Johanniskraut). Bei Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, können Dosen von Felodipin erforderlich sein, die höher liegen als die normale Dosierung.

Weitere Wechselwirkungen

Wird Felodipin zusätzlich zu einer Diuretika-Therapie angewendet, kann es aufgrund eines initialen saluretischen Effekts eine vorbestehende Hypokaliämie verstärken.

Hydrochlorothiazid kann den blutdrucksenkenden Effekt von Felodipin verstärken.

Felodipin beeinflusst die Plasmakonzentration von Ciclosporin nicht.

Felodipin kann zu einer Erhöhung der Tacrolimus-Konzentration führen. Bei einer gleichzeitigen Verabreichung sollte die Serumkonzentration von Tacrolimus überwacht und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Die Blutspiegel von Digoxin steigen während einer gleichzeitigen Behandlung mit Felodipin. Daher ist eine Reduktion der Digoxin-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Arzneimittel in Erwägung zu ziehen.

Der hohe Grad der Plasmaproteinbindung von Felodipin scheint keinen Einfluss auf die freie Fraktion anderer stark an Plasmaproteine gebundener Arzneimittel, wie z. B. Warfarin, zu haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Felodipin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Felodipin wurde in der Muttermilch nachgewiesen. Wird es von der stillenden Mutter in therapeutischen Dosen eingenommen, sind Auswirkungen auf den Säugling jedoch nicht wahrscheinlich.

Fertilität

Daten zur Fertilität bei Patienten liegen nicht vor (siehe auch Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten sollten wissen, wie sie auf Felodipin reagieren, bevor sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, da gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Wie andere Arterioldilatoren kann Felodipin Hautrötung, Kopfschmerzen, Palpitationen, Schwindel und Müdigkeit verursachen. Die meisten dieser Reaktionen sind dosisabhängig und treten zu Beginn der Behandlung oder nach einer Dosissteigerung auf. Sollten derartige Reaktionen auftreten, sind sie gewöhnlich vorübergehender Natur und klingen mit der Zeit ab.

Wie bei anderen Dihydropyridinen können bei Patienten, die mit Felodipin behandelt werden, dosisabhängige Schwellungen der Fußknöchel auftreten. Dies entsteht durch präkapilläre Vasodilatation und steht nicht im Zusammenhang mit einer generalisierten Flüssigkeitsretention. Erfahrungen aus klinischen Studien haben gezeigt, dass 2 % der Patienten die Behandlung wegen angeschwollener Knöchel unterbrechen.

Wie bei der Anwendung anderer Kalziumantagonisten liegen bei Patienten mit schwerwiegender Gingivitis oder Periodontitis Berichte über leichte Zahnfleischschwellungen vor. Diese Schwellungen können durch sorgfältige Mundhygiene vermieden oder rückgängig gemacht werden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen (besonders zu Behandlungsbeginn, bei Dosiserhöhung oder bei Verabreichung hoher Dosen). Im Allgemeinen lassen diese Wirkungen bei andauernder Behandlung nach.

Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie, Unruhe

Herzkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hautrötung

Selten: Synkope

Sehr selten: leukozytoklastische Vaskulitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhö, Obstipation

Selten: Erbrechen

Sehr selten: Zahnfleischschwellungen, Gingivitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Störungen der Leberfunktion (erhöhte Transaminasenspiegel)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Haut- bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Exanthem, Ausschlag

Selten: Urtikaria

Sehr selten: Photosensibilisierung, leukozytoklastische Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Myalgie, Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Pollakisurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Impotenz/Störungen der Sexualfunktion

Sehr selten: Gynäkomastie, Menorrhagie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: periphere Ödeme (das Ausmaß der Knöchelschwellung ist dosisabhängig)

Gelegentlich: Müdigkeit, Gewichtszunahme, Schwitzen

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Angioödem, Fieber

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu einer übermäßigen Erweiterung der peripheren Blutgefäße und damit zu stark erniedrigtem Blutdruck und manchmal zu Bradykardie führen.

Felodipin Sandoz® 5 mg Retardtabletten Felodipin Sandoz® 10 mg Retardtabletten

Maßnahmen bei Überdosierung

Therapeutisch stehen die Elimination des Wirkstoffes und die Wiederherstellung stabiler Herz-Kreislauf-Verhältnisse im Vordergrund. Falls erforderlich, sollte die Gabe von Aktivkohle oder eine Magenspülung in Betracht gezogen werden.

Bei sehr niedrigem Blutdruck soll mit einer symptomatischen Behandlung begonnen werden. Der Patient sollte auf dem Rücken mit angehobenen Beinen gelagert werden. Falls gleichzeitig eine Bradykardie vorliegt, soll Atropin (0,5-1,0 mg) intravenös gegeben werden. Falls dies nicht ausreicht, sollte das Plasmavolumen mittels Infusion von z. B. Glucose, Kochsalzlösung oder Dextran erhöht werden. Sympathomimetika mit vorwiegender Wirkung auf α_1 -Rezeptoren (wie Dobutamin, Dopamin, Norepinephrin oder Adrenalin) können verabreicht werden, falls die genannten Maßnahmen nicht ausreichen.

Felodipin ist nur gering dialysierbar (ca. 9 %).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 1,4-Dihydropyridin-Derivat/Kalziumantagonist
ATC-Code: C08CA02

Felodipin ist ein Kalziumantagonist aus der Stoffgruppe der Dihydropyridine. Kalziumantagonisten interferieren mit den spannungsabhängigen L-Typ (langsamen) Kalziumkanälen in den Plasmamembranen glatter Muskelzellen und senken den Kalziumionen-Einstrom. Dies hat eine Vasodilatation zur Folge.

Felodipin ist ein vaseselektiver Kalziumantagonist: Er wirkt stärker auf den vaskulären glatten Muskel als auf den Myokardmuskel. Felodipin bewirkt eine selektive Dilatation der Arteriolen ohne Auswirkung auf die venösen Gefäße.

Felodipin führt zu einer dosisabhängigen Senkung des Blutdruckes durch Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes infolge Vasodilatation. Es senkt sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck. Die hämodynamische Wirkung von Felodipin wird von einer reflektorischen (Barorezeptor-vermittelten) Tachykardie begleitet. Insbesondere bei chronischer Anwendung kommt eine reflektorische Tachykardie bei diesem Retardprodukt nur gelegentlich vor.

In therapeutischen Dosen besitzt Felodipin weder einen direkten Effekt auf die kardiale Kontraktilität noch auf die kardiale Erregungsleitung. Felodipin erniedrigt den renalen Gefäßwiderstand.

Die glomeruläre Filtrationsrate bleibt unverändert.

Felodipin hat einen schwachen natriuretischen/diuretischen Effekt und bewirkt keine Flüssigkeitsretention.

Felodipin kann als Monotherapie eingesetzt werden, jedoch auch gleichzeitig mit Betablockern, Diuretika und ACE-Hemmern. Zur Anwendung von Felodipin bei pädiatrischen Bluthochdruck-Patienten liegen begrenzte Daten aus klinischen Studien vor. In einer randomisierten, doppelblinden, 3-wöchigen Parallelgruppen-Studie mit Kindern im Alter von 6-16 Jahren mit essentieller Hypertonie wurden die blutdrucksenkenden Effekte einer 1-mal täglichen Gabe von 2,5 mg (n = 33), 5 mg (n = 33) und 10 mg Felodipin (n = 31) mit Placebo (n = 35) verglichen. Die Studie konnte die Wirksamkeit von Felodipin bezüglich der Blutdrucksenkung bei Kindern im Alter von 6-16 Jahren nicht belegen. Die Langzeitwirkungen von Felodipin in Bezug auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht. Die langfristige Wirksamkeit einer blutdrucksenkenden Therapie in Form einer Therapie in der Kindheit mit dem Ziel, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter zu reduzieren, wurde ebenfalls nicht nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Felodipin wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Bei der Retardtablette ist die Resorptionsphase verlängert.

Dies führt zu gleichmäßigen therapeutischen Plasmakonzentrationen von Felodipin über 24 Stunden. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 3-5 Stunden erreicht. Konstante Plasmaspiegel stellen sich ca. 3 Tage nach Behandlungsbeginn ein. Aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effekts stehen nur ca. 15 % der verabreichten Dosis systemisch zur Verfügung.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Felodipin beträgt > 99 %. Das Verteilungsvolumen beträgt im Steady State ca. 10 l/kg, was auf eine rasche Verteilung von Felodipin im Gewebe hindeutet. Während einer Langzeitbehandlung findet keine signifikante Akkumulation statt.

Biotransformation

Felodipin wird über CYP3A4 intensiv in der Leber metabolisiert. Alle nachgewiesenen Metaboliten sind inaktiv.

Elimination

Unveränderte Muttersubstanz ist im Urin

nicht nachweisbar. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit von Felodipin beträgt 25 Stunden. Die bei der hepatischen Biotransformation gebildeten inaktiven, hydrophilen Metaboliten werden überwiegend renal (ca. 70 %), der Rest wird über die Fäzes ausgeschieden.

Die mittlere Plasmaclearance liegt bei 1.100 ml/min und ist vom Leberblutfluss abhängig.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wurden erhöhte Plasmakonzentrationen gemessen.

Kinder und Jugendliche

Eine pharmakokinetische Einzeldosis-Studie (Felodipin 5 mg Retardformulierung) mit einer begrenzten Anzahl an Kindern im Alter von 6-16 Jahren (n = 12) ergab keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen dem Alter und der AUC, der C_{max} oder der Halbwertszeit von Felodipin.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden bis zu 100 % erhöhte Plasmakonzentrationen gemessen.

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Felodipin wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht beeinflusst, obwohl bei Niereninsuffizienz eine Akkumulation der inaktiven Metaboliten stattfindet.

Auswirkung von Nahrung

Es liegen Untersuchungen vor, dass fettreiche Nahrung einen Einfluss auf pharmakokinetische Parameter von Felodipin haben kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach Mehrfachgabe, Genotoxizität und Karzinogenität ergeben keine Hinweise auf eine spezielle Gefährdung für den Menschen. In Tierstudien wurden für die Reproduktion Nebenwirkungen festgestellt. Auswirkungen auf Ratten (Verlängerung der Tragzeit und Erschwerung des Geburtsvorgangs) und Kaninchen (beeinträchtigte Entwicklung der Finger- und Zehenendglieder, die vermutlich auf eine verminderte Durchblutung von Uterus und Plazenta zurückzuführen ist) ergaben keine Hinweise auf einen direkten teratogenen Effekt, deuten jedoch auf Sekundärfolgen der pharmakodynamischen Wirkung hin. Bei Affen wurden ebenfalls Anomalien an den distalen Phalangen beobachtet. Die Bedeutung dieser Beobachtungen für den Menschen ist nicht bekannt.

Felodipin Sandoz® 5 mg Retardtabletten
Felodipin Sandoz® 10 mg Retardtabletten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- mikrokristalline Cellulose
- Lactose-Monohydrat
- Natriumdodecylsulfat
- Hypromellose
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Tablettenüberzug

- Lactose-Monohydrat
- Hypromellose
- Macrogol 4000
- Eisen(III)-hydroxid-oxid
- Eisen(III)-oxid
- Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Felodipin Sandoz 5 mg
3 Jahre

Felodipin Sandoz 10 mg
4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Retardtabletten sind in Polyvinylchlorid/Aluminiumblister und in einem Umkarton verpackt.

Packungen mit 20, 50, 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Felodipin Sandoz 5 mg
55371.00.00

Felodipin Sandoz 10 mg
55371.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Februar 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
01. April 2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig