Felodipin Teva

Teva
Depottablett 2,5 mg
(gul, rund, bikonvex, filmdragerad)

Kalciumantagonist

Aktiv substans:
Felodipin

ATC-kod:
C08CA02

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Felodipin Teva depottablett 2,5 mg, 5 mg och 10 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-08-28.

Indikationer

Hypertoni.
Stabil angina pectoris.

Kontraindikationer

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

Dosering

Dosering

Hypertension
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 höjas till 10 mg en gång dagligen. Vid behov kan något 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 behandling vid lägre doser (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population
Det finns endast begränsade erfarenheter av kliniska prövningar där felodipin använts till pediatriska patienter med hypertoni (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Administreringssätt
Tabletten skall 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.

Varningar och försiktighet

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

Felodipin kan orsaka signifikant hypotension 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 tydligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering).

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

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

Felodipin Teva innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Interaktioner

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

Enzyminteraktioner

Enzymhämmande och enzyminducerande ämnen av cytokrom P450 isoenzym 3A4 kan påverka plasmanivån av felodipin.

Interaktioner som leder till ökad plasmakoncentration av felodipin
CYP3A4- enzymhämmare har visat sig orsaka en ökning i plasmakoncentration av felodipin. Vid samtidig administrering av felodipin och den kraftiga CYP3A4-hämmaren itrakonazol ökade Cmax och AUC för felodipin 8 gånger respektive 6 gånger. Vid samtidig administrering av felodipin och erytromycin ökade Cmax och AUC för felodipin ungefär 2,5 gånger. Cimetidin ökade Cmax 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
- Anti HIV/proteashämmare (e.g.ritonavir)
- Vissa flavonoider som finns i grapefruktjuice

Felodipintabletter får inte tas tillsammans med grapefruktjuice.

Interaktioner som leder till minskad plasmakoncentration av felodipin
Inducerare av enzymsystemet P450 3A4 har visat sig orsaka en minskning av plasmakoncentrationen av felodipin. Vid samtidig administrering av felodipin och karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital sjönk Cmax och AUC för felodipin med 82 % respektive 96 %. Kombination med starka CYP3A4-inducerare 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-induceraren övervägas.

Exempel:

- Fenytoin
- Karbamazepin
- Rifampicin
- Barbiturater
- Efavirenz
- Nevirapin

- Hypericum perforatum (johannesört)

Ytterligare interaktioner

Takrolimus: Felodipin kan öka koncentrationen av takrolimus. Vid samtidig administrering bör serumkoncentrationen av takrolimus följas och takrolimusdosen kan behöva justeras.

Ciklosporin: Felodipin påverkar inte plasmakoncentrationen av ciklosporin.

Graviditet

Felodipin ska inte ges 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 råtta (se avsnitt Prekliniska uppgifter) sågs effekter på fosterutvecklingen, dock inga effekter på fertiliteten vid doser som låg nära de terapeutiska.

Trafik

Felodipin 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.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Felodipin kan orsaka hudrodnad, huvudvärk, hjärtklappning, yrsel och trötthet. De flesta av dessa biverkningar är dosberoende och förekommer i början av behandlingen eller efter en ökning av dosen. Om sådana biverkningar uppstår, är de oftast övergående och avtar med tiden.

Dosberoende ankelsvullnad kan förekomma hos patienter som behandlas med felodipin. Detta beror på pre-kapillär vasodilatation och är inte relaterad till någon generell vätskeretention.

Mild gingival förstoring har rapporterats hos patienter med uttalad gingivit/periodontit. Förstoringen kan undvikas eller motverkas genom noggrann tandhygien.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna som listas nedan har identifierats i kliniska studier och under övervakning efter godkännandet för försäljning.

Frekvenserna definieras enligt följande:
Mycket vanliga ≥1/10
Vanliga ≥1/100, <1/10
Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100

Sällsynta ≥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, buksmärtor Kräkningar Gingivahyperplasi, gingivit
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymer
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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom
Överdosering kan förorsaka en kraftig perifer vasodilatation med uttalad hypotension och i sällsynta fall bradykardi.

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

Om allvarlig hypotension inträffar, skall symtomatisk behandling sättas in.

Patienten skall ligga ner på rygg med benen högt. Vid åtföljande bradykardi bör 0,5-1 mg atropin ges intravenöst. Om detta inte är tillräckligt, skall plasmavolymen ökas genom infusion av t ex glukos, saltlösning eller dextran.
Sympatomimetika med huvudsaklig effekt på α1-adrenoceptorn kan ges om de ovan nämnda åtgärderna är otillräckliga.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Felodipin är en selektiv kalciumantagonist med vaskulär effekt, som sänker det arteriella blodtrycket genom att minska det systemiska kärlmotståndet. Genom att felodipin är starkt selektivt för glatt muskulatur i arteriolerna 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 muskulturen 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 kranskärlen minskar och genomblödning i kranskärlen 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 vänsterkammarhypertrofi.

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

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.

Pediatrisk population

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska prövningar av behandling med felodipin hos pediatriska patienter med hypertoni. I en randomiserad dubbelblind studie under tre veckor med parallella grupper av barn i åldern 6-16 år med primär hypertoni, studerades effekten mot hypertoni av felodipin 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33) och 10 mg (n=31) en gång per dag jämfört med placebo (n=35). Studien kunde inte påvisa någon blodtryckssänkande effekt av felodipin hos barn mellan 6 och 16 år (se avsnitt Dosering).

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

Farmakokinetik

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 terapetiska intervallet under 24 timmar. Maximal plasmakoncentration (tmax) 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 farmakokinetik 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
Vid en farmakokinetisk studie med singeldos (felodipin depottablett 5 mg) på ett begränsat antal barn i åldern 6-16 år (n=12) påvisades inget tydligt samband mellan ålder och AUC, C_{max} eller halveringstid av felodipin.

Prekliniska uppgifter

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.

Innehåll

2,5 mg
Varje tablett innehåller 2,5 mg felodipin.
Hjälpämne med känd effekt:
Varje tablett innehåller 25,2 mg laktosmonohydrat.

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

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

2,5 mg, 5 mg respektive 10 mg felodipin, laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, hypromellos, povidon K25, propylgallat (Ph.Eur.), kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat (Ph.Eur.), talk, propylenglykol, järnoxid röd (E172) (endast 5 och 10 mg), järnoxid gul (E172), titandioxid (E171).

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

PVC/PVDC aluminiumblister
4 år

HDPE-burk
2,5 mg
3 år

5 mg och 10 mg
Förpackningsstorlek 100 depottabletter: 3 år
Förpackningsstorlek 250 depottabletter: 2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Depottablett 2,5 mg gul, rund, bikonvex, filmdragerad
30 styck blister, 187:93, F
100 styck blister, 135:48, F
250 styck burk (endast för dosdispensering), 292:16, F
Depottablett 5 mg ljusrosa, rund, bikonvex, filmdragerad
100 x 1 styck blister, 120:49, F
250 styck burk (endast för dosdispensering), 349:08, F
30 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Depottablett 10 mg rödbrun, rund, bikonvex, filmdragerad
100 x 1 styck blister, 205:49, F
250 styck burk (endast för dosdispensering), 549:15, F
30 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*