

Felodipin Hexal

M R F_f

Sandoz AS

Depottablett 2,5 mg

(rund, bikonvex, filmdragerad tablett, ljusgul, märkt 2,5 på tablettens ena sida)

1,4-dihydropyridinderivat/kalciumantagonist

Aktiv substans:

Felodipin

ATC-kod:

C08CA02

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2019-12-06.

Indikationer

Hypertoni.

Stabil angina pectoris.

Kontraindikationer

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

Dosering

Dosering

Hypertoni

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 ökas till 10 mg dagligen. Vid behov kan ett 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 pediatrika patienter med hypertoni (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Administreringssätt

Tabletterna ska 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 betydande hypotoni 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 klart nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering).

Samtidig administrering av läkemedel som kraftigt inducerar eller hämmar CYP3 A4-enzymen 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 Hexal innehåller natrium och laktos

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per depottablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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

Interaktioner

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

Enzyminteraktioner

Substanser som hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzym 3A4 kan påverka plasmanivåerna av felodipin.

Interaktioner som leder till ökade plasmakoncentrationer av felodipin

CYP3A4-enzymhämmare har visat sig öka plasmakoncentrationen av felodipin. Vid samtidig administrering av felodipin och den kraftiga CYP3A4-hämmaren itraconazol ökade C_{max} och AUC för felodipin 8 gånger respektive 6 gånger. Vid samtidig administrering av felodipin och erytromycin ökade C_{max} och AUC för felodipin ungefär 2,5 gånger. Cimetidin ökade C_{max} 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
- Itraconazol
- Ketokonazol
- Läkemedel mot HIV/proteashämmare (t.ex. ritonavir)
- Vissa flavonoider som finns i grapefruktjuice

Felodipintabletter får inte tas tillsammans med grapefruktjuice.

Interaktioner som leder till lägre plasmakoncentrationer av felodipin

Inducerare av enzysystemet P450 3A4 har visat sig sänka plasmakoncentrationen av felodipin. Vid samtidig administrering av felodipin och karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital sjönk C_{max} och AUC för felodipin med 82 % respektive 96 %. Kombination med starka CYP3A4-hämmare 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-hämmaren övervägas.

Exempel:

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

- Hypericum perforatum (Johannesört)

Övriga interaktioner

Takrolimus: Felodipin kan öka takrolimuskoncentrationen. Vid samtidig användning ska serumkoncentrationen av takrolimus följas och takrolimusdosen kan eventuellt behöva justeras.

Ciklosporin: Felodipin har ingen inverkan på plasmakoncentrationen av ciklosporin.

Graviditet

Felodipin ska inte användas under graviditet. I icke-kliniska reproduktionstoxicitetsstudier sågs effekter på fosterutvecklingen, vilka anses vara orsakade av felodipins farmakologiska egenskaper.

Amning

Felodipin har påvisats i bröstmjolk. 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 råttor (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 rodnad, huvudvärk, palpitationer, yrsel och trötthet. De flesta av dessa reaktioner är dosberoende och uppträder vid behandlingsstarten eller efter en dosökning. Om sådana reaktioner förekommer är de vanligtvis kortvariga och avtar med tiden.

En dosrelaterad ankelsvullnad kan förekomma hos patienter som behandlas med felodipin. Detta är en följd av prekapillär vasodilatation och är inte relaterat till någon generell vätskeretention.

Lättare gingivahyperplasi har rapporterats hos patienter med uttalad gingivit/parodontit. Hyperplasin kan undvikas eller hävas genom noggrann munhygien.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna som anges nedan har identifierats under kliniska prövningar och under övervakning efter godkännandet för försäljning.

Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga:	≥ 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:	$< 1/10\ 000,$

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel, parestesi
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi, palpitationer
Blodkärl	Vanliga	Rodnad
	Mindre vanliga	Hypotoni
	Sällsynta	Synkope
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående, buksmärtor
	Sällsynta	Kräkningar
	Mycket sällsynta	Gingivahyperplasi, gingivit
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymmer
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag, klåda
	Sällsynta	Urtikaria
	Mycket sällsynta	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	Perifert ödem
	Mindre vanliga	Trötthet
	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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Överdoser kan orsaka kraftig perifer vasodilatation med uttalad hypotoni och ibland bradykardi.

Behandling

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

Vid svår hypotoni ska symptomatisk behandling sättas in.

Patienten ska placeras i ryggläge med benen högt. Vid åtföljande bradykardi bör 0,5-1 mg atropin ges intravenöst. Om detta inte är tillräckligt bör plasmavolymen ökas genom infusion av t.ex. glukos, koksaltlösning eller dextran.

Sympatomimetika med huvudsaklig effekt på α_1 -adrenoceptorn kan ges om ovan nämnda åtgärder inte är tillräckliga.

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 muskulaturen 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 refraktarit.

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 28 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 endast begränsade erfarenheter av kliniska prövningar där felodipin använts till barn med hypertoni. I en randomiserad, dubbelblind 3 veckors-studie med parallella grupper studerades den blodtryckssänkande effekten av felodipin givet en gång dagligen till barn mellan 6 och 16 år med primär hypertoni. De behandlades 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 av felodipin hos barn mellan 6 och 16 år (se avsnitt Dosering).

Långtidseffekterna av felodipin på tillväxt, pubertet och allmän utveckling har inte studerats. Långtidseffekten av blodtryckssänkande behandling under barndomen i syfte att reducera kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte heller 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 terapeutiska intervallet under 24 timmar. Maximal plasmakoncentration (t_{max}) 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 farmakokinetiken 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

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, Cmax eller halveringstid för 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

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje depottablett innehåller 2,5 mg felodipin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje depottablett innehåller 46,33 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Natriumlaurylsulfat
Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat

Tablettöverdrag:

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Titandioxid (E 171)
Makrogol 4000
Järnoxid, gul (E 172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för felodipin är framtagen av företaget AstraZeneca för Felodipin AstraZeneca, Plendil®, Unimax, Unimax mite

Miljörisk: Användning av felodipin har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Felodipin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Felodipin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$$PEC/PNEC = 0.029 \mu\text{g/L} / 0.050 \mu\text{g/L} = 0.580$$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on the following calculation:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$PEC (\mu\text{g/L}) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC (\mu\text{g/L}) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 422.42 \cdot (100 - 50)$$

$$PEC = 0.029 \mu\text{g/L}$$

$$\begin{aligned} A (\text{kg/year}) &= \text{total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA/Lif} \\ &= 422.420 \text{ kg/year} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} R (\%) &= \text{removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)} \\ &= 50\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} P &= \text{number of inhabitants in Sweden} \\ &= 10 \cdot 10^6 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V (\text{L/day}) &= \text{volume of wastewater per capita and day} \\ &= 200 \text{ L/day (Ref 1)} \end{aligned}$$

$$D = \text{factor for dilution of waste water by surface water flow}$$

= 10 (Ref 1)

Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg

*The removal during sewage treatment (50%) is estimated using the EUSES model, Simple Treat, described in the ECHA Guidance Document (Ref. 2) where the following assumptions have been made based on results reported in the tables below: not readily biodegradable, water solubility 0.5 mg/L and $K_{OC} = 7568$ L/kg. A measured vapor pressure (VP) is not available for Felodipine, therefore the Simple Treat model used a nominal value of 1×10^{-6} Pa – which is the lowest value the model allows – which reflects that Felodipine is an involatile solid with negligible VP at ambient conditions and therefore assumes no losses to the atmosphere.

Metabolism

Felodipine is extensively metabolised in humans. In healthy volunteers, about 62% of an orally given dose of felodipine was excreted into the urine (Ref 3). No parent compound was found in the urine and the identified metabolites (accounting for about 23% of the dose) are known to be less pharmacologically active than the parent compound (Ref 4). Approximately 10% of the given oral dose was excreted in faeces, however the identity or pharmacological activity of these excreted products is not known.

Ecotoxicity data

Study Type	Method	Result	Reference
Activated sludge, respiration inhibition test	OECD209	3 h EC50 >10 mg/L	5
Toxicity to freshwater rotifer, <i>Brachionus calyciflorus</i>	ISO 20666	48 h EC50 _{biomass} > 0.32 mg/L 48 h EC50 _{growth rate} > 0.32mg/L NOEC > 0.32 mg/L LOEC > 0.32 mg/L	6
Toxicity to green algae, <i>Selenastrum capricornutum</i> , growth inhibition test	OECD201	72 h EC50 _{growth rate} > 0.322 mg/L 72 h EC50 _{biomass} > 0.322 mg/L	7
Acute toxicity to <i>Daphnia magna</i>	US EPA 1985	48 h LC50 = 0.62 mg/L	5
Acute toxicity to fathead minnow, <i>Pimephales promelas</i>	US EPA 1985	96 h LC50 = 0.39 mg/L	5
Acute Toxicity to Rainbow Trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	US FDA Technical Assistance Document 4.11	96 h LC50 = 0.05 mg/L NOEC < 0.016 mg/L	8
Acute Toxicity to Bluegill, <i>Lepomis macrochirus</i>	US FDA Technical Assistance Document 4.11	96 h LC50 = 0.66 mg/L NOEC = 0.22 mg/L	9

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Short-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. The PNEC is based on the acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), the most sensitive species, and an assessment factor of 1000 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 1).

$$\text{PNEC} = 50 \mu\text{g/L} / 1000 = 0.050 \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.029 \mu\text{g/L} / 0.050 \mu\text{g/L} = 0.58$$

This justifies the phrase "Use of felodipine has been considered to result in low environmental risk".
In Swedish: "Användning av felodipin har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan" under the heading "Miljörisk".

Environmental Fate Data

Study Type	Method	Result	Reference
Aerobic biodegradation	OECD301B	<5% after 28 days. Not readily biodegradable	10
Adsorption and desorption to sludge	OPPTS guideline 835.1110	K _d (ads) = 2800 L/Kg K _d (des) = 3300 L/kg K _{OC} = 7568 L/kg	11

*Calculated $K_{oc} = K_{d(ads)} / 0.37$ (ref. 12)

Physical Chemistry Data

Study Type	Method	Result	Reference
Octanol-water distribution coefficient	-	3.86	13
Water solubility	-	0.5 mg/L at 22-25 °C	14
Hydrolysis	FDA 3.09	Stable at pH 5, 7 and 9 at 50°C	15
Photolysis	FDA 3.10	t _{1/2} = 2.1 h at pH7	16

Biodegradation

Felodipine is not readily biodegradable. There are no further studies available regarding degradation of felodipine. Therefore, the substance has been assigned the risk phrase: "Felodipine is potentially persistent".
In Swedish: "Felodipin är potentiellt persistent".

Abiotic degradation

Felodipine is photodegradable (T_{1/2} = 2.1 h at pH 7).

Bioaccumulation

Since Log P < 4 the phrase "Felodipine has low potential for bioaccumulation" is assigned.
In Swedish: "Felodipin har låg potential att bioackumuleras".

References

1. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment (Table R10.4). May 2008
2. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3 February 2016.
3. Felodipine kinetics in healthy men. Edgar B, et al. Clinical Pharmacology and Therapeutics 38: 205-211. 1985
4. Metabolism of [¹⁴C] felodipine, a new vasodilating drug, in healthy volunteers. Hoffman, K-J and Andersson L. Drugs 34: 43-52. 1987
5. Ecotoxicological characterisation of felodipine, MK0218. Environmental Engineering Laboratory (EEL), UK. March 1994. Soutron reference BD4166.
6. Rotifer Microplate Screening for Felodipine. Williams TD & Liu Q, 2008. Brixham Environmental Laboratory Report BLS3454/B
7. H154/82: Inhibition of growth to the alga *Selenastrumcapricornutum*. Covance, England. Report No. 265/55-D2145. June 1999. Soutron reference BD3977
8. Felodipine: Acute toxicity to Rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, under static test conditions. Toxikon Environmental Sciences, USA. May 1994. J9312003b. Soutron reference BD4165
9. Felodipine: Acute Toxicity to Bluegill, *Lepomis macrochirus*, under Static Test Conditions. Toxikon Environmental Sciences, USA. Report No: J9312003a. May 1994. Soutron reference BD4190
10. H154/82: Assessment of ready biodegradability by measurement of carbon dioxide evolution. Covance, UK. Report No: 98095-1 265/57-1018 Sept 1997. Soutron reference BD3971
11. Felodipine: Adsorption and desorption to sewage sludge. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7813/B, October 2004
12. EUSES - European Union System for the Evaluation of Substances 2.1 background report – Model Calculations. 2019.
13. Sangster, J., Log KOW Databank, Montreal, Quebec, Canada, Sangster Research Laboratories, 1994
14. General Properties for Felodipine. AstraZeneca, June 2006. Soutron reference BD4182
15. Felodipine (MK-218): Determination of the Rate of Hydrolysis as a Function of pH at 50C. Toxikon Environmental Sciences, USA. Report No: J9307008b. December 1993. Soutron reference BD4188
16. Felodipine (MK-218): Determination of Aqueous Photolysis. Toxikon Environmental Sciences, USA. Report No: J9307008a January 1994. Soutron reference BD4189

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år

HDPE-burk

Hållbarhet efter första öppnandet:

Burk: 6 månader

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

HDPE-burk:

Förvaring efter första öppnandet av burk:

Förvaras vid högst 25 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depottablett.

Ljusgul, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, cirka 7 mm i diameter, märkt "2,5" på tablettens ena sida.

Förpackningsinformation

Depottablett 2,5 mg rund, bikonvex, filmdragerad tablett, ljusgul, märkt 2,5 på tablettens ena sida

100 tablett(er) blister, 135:49, F

250 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*