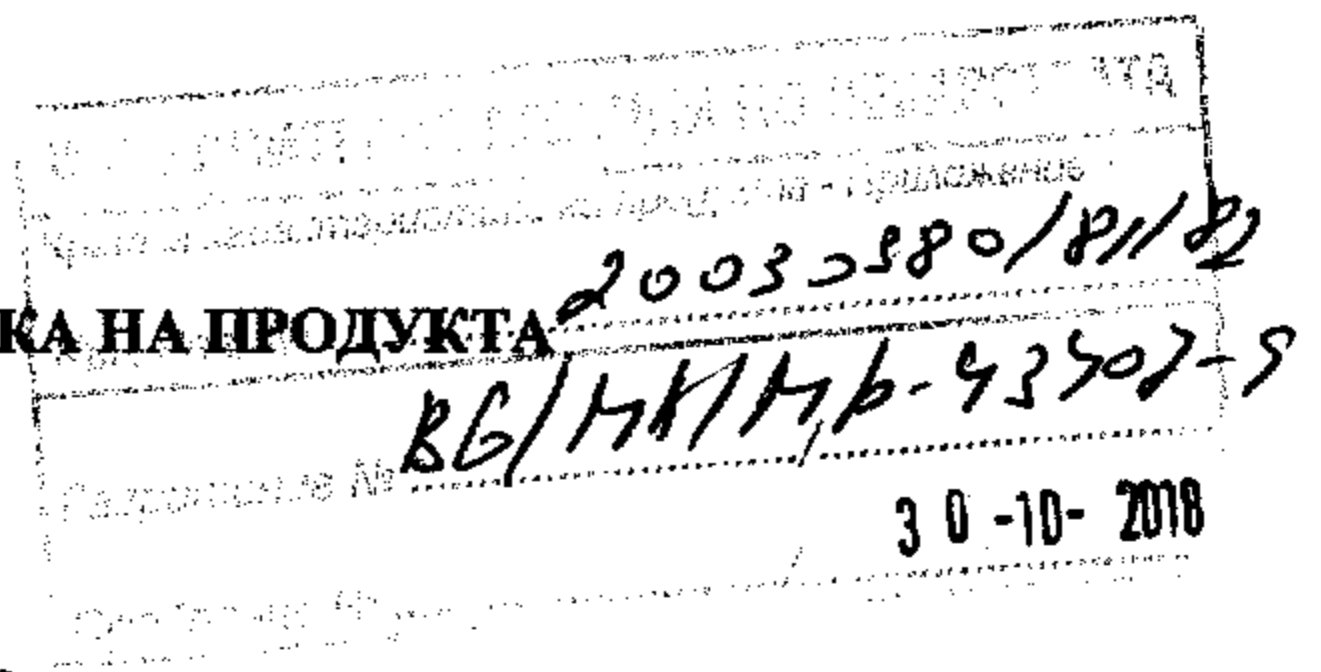


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аурунал 2,5 mg таблетки с удължено освобождаване
Аурунал 5 mg таблетки с удължено освобождаване
Аурунал 10 mg таблетки с удължено освобождаване
Фелодипин

Auronal 2,5 mg prolonged release tablets
Auronal 5 mg prolonged release tablets
Auronal 10 mg prolonged release tablets
Felodipine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg, 5 mg или 10 mg фелодипин (*felodipine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка от 2,5 mg, 5 mg и 10 mg съдържа съответно 25,20 mg, 23,95 mg и 21,45 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Описание:

Аурунал 2,5 mg: жълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с удължено освобождаване, маркирани с „2,5” от едната страна.

Аурунал 5 mg: бледо розови, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с удължено освобождаване, маркирани с „5” от едната страна.

Аурунал 10 mg: кафяво червени, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с удължено освобождаване, маркирани с „10” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хипертония.
Стабилна стенокардия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония:



Дозата трябва да се коригира индивидуално. Лечението може да започне с доза от 5 mg веднъж дневно. В зависимост от отговора на пациента, дозата може да се намали до 2,5 mg или да се повиши до 10 mg дневно, ако е приложимо. Ако е необходимо, може да се добави друго антихипертензивно средство. Стандартната поддържаща доза е 5 mg веднъж дневно.

Стенокардия:

Дозата трябва да се коригира индивидуално. Лечението трябва да се започне с 5 mg веднъж дневно и, ако е необходимо, да се повиши до 10 mg веднъж дневно.

Старческа възраст

Трябва да се има предвид начално лечение с най-ниската доза.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Пациентите с увредена чернодробна функция може да имат повишени плазмени концентрации на фелодипин и може да се повлияят от по-ниски дози (вж. т. 4.4).

Педиатрична популация

Има ограничен опит от клиничните изпитвания за употребата на фелодипин при хипертензивни педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат сутрин и да се преглъщат с вода. За да се запазят свойствата на удължено освобождаване, таблетките не трябва да се делят, разтрошават или дъвчат. Таблетките може да се прилагат без храна или след леко хранене с ниско съдържание на мазнини и въглехидрати.

4.3. Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- бременност
- декомпенсирана сърдечна недостатъчност
- остър миокарден инфаркт
- нестабилна стенокардия
- хемодинамично значима обструкция на сърдечните клапи
- динамична обструкция на изходящия кръвоток на сърцето

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността и безопасността на фелодипин при лечение на спешни случаи на хипертония не са проучвани.

Фелодипин може да предизвика значима хипотония с последваща тахикардия. Това може да доведе до миокардна исхемия при чувствителни пациенти.

Фелодипин се елиминира през черния дроб. Следователно, при пациенти с изразено намалена чернодробна функция може да се очакват по-високи терапевтични концентрации и по-изразен отговор (вж. т. 4.2).



Едновременното приложение на лекарства, които са мощни индуктори или инхибитори на CYP3 A4 ензимите, води до съответно силно намаление или увеличение на плазмените нива на фелодипин. Поради това, такива комбинации трябва да се избягват (вж. т.4.5).

Съобщава се за леко увеличение на венците при пациенти с изразен гингивит/периодонтит. Увеличението може да се избегне или неутрализира при добра орална хигиена.

Всяка таблетка от 2,5 mg, 5 mg и 10 mg съдържа съответно 25,20 mg, 23,95 mg и 21,45 mg лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, тотална лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фелодипин се метаболизира в черния дроб от цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Едновременното приложение на вещества, които повлияват ензимната система CYP3A4, може да се отрази на плазмените концентрации на фелодипин.

Ензимни взаимодействия

Вещества, които инхибират и индуцират цитохром P450 изоензим 3A4, може да повлияят на плазменото ниво на фелодипин.

Взаимодействия, водещи до повишена концентрация на фелодипин

Доказано е, че инхибиторите на ензимите CYP3A4 предизвикват увеличение на плазмените концентрации на фелодипин. C_{max} и AUC на фелодипин се увеличават 8 и 6 пъти съответно, когато фелодипин се прилага едновременно с мощния инхибитор на CYP3A4 итраконазол. Когато фелодипин се прилага едновременно с еритромицин, C_{max} и AUC на фелодипин се увеличават около 2,5 пъти. Циметидин повишава C_{max} и AUC приблизително с 55%. Трябва да се избягва комбинацията с мощни инхибитори на ензимите CYP3A4.

При клинично значими нежелани събития, дължащи се на повишена експозиция на фелодипин при комбинирането му с мощни инхибитори на CYP3A4, трябва да се има предвид коригиране на дозата на фелодипин и/или преустановяване на инхибитора на CYP3A4.

Примери:

- циметидин
- еритромицин
- итраконазол
- кетоконазол
- анти HIV/протеазни инхибитори (напр. ритонавир)
- някои флавоноиди в сока от грейпфрут

Таблетките фелодипин не трябва да се приемат заедно със сок от грейпфрут.

Взаимодействия, водещи до намалена плазмена концентрация на фелодипин

Наблюдавано е, че ензимните индуктори на системата на цитохром P450 3A4 могат да предизвикат намаление на плазмените концентрации на фелодипин. Когато фелодипин се прилага едновременно с карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, C_{max} и AUC на фелодипин намаляват с 82% и 96% съответно. Трябва да се избягва комбинацията с мощни индуктори на ензимите CYP3A4.



При липса на ефикасност поради намалена експозиция на фелодипин при комбинирането му с мощни индуктори на CYP3A4, трябва да се има предвид коригиране на дозата на фелодипин и/или преустановяване приема на индуктори на CYP3A4.

Примери:

- фенитоин
- карбамазепин
- рифампицин
- барбитурати
- ефавиренц
- невирапин
- *Hypericum perforatum* (жълт кантарион)

Допълнителни взаимодействия

Такролимус: фелодипин може да повиши концентрацията на такролимус. Когато се прилагат заедно, серумната концентрация на такролимус трябва да се проследява и може да се наложи дозата на такролимус да се коригира.

Циклоспорин: фелодипин не повлиява плазмените концентрации на циклоспорин.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Фелодипин не трябва да се прилага по време на бременност. В едно неклинично проучване на репродуктивната токсичност се установява ефект по отношение на феталното развитие, за който се счита, че се дължи на фармакологичното действие на фелодипин.

Кърмене

Фелодипин се открива в кърмата и поради недостатъчно данни относно потенциалния ефект върху кърмачето не се препоръчва лечение по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на фелодипин по отношение на фертилитета при пациенти. В едно неклинично проучване на репродукцията при плъхове (вж. т.5.3) се установяват ефекти върху феталното развитие, но не и върху фертилитета при дози, близки до терапевтичните.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фелодипин може да повлияе леко до умерено способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи фелодипин, получат главоболие, гадене, замайване или умора, тяхната способност за реакция също може да бъде засегната. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Фелодипин може да предизвика зачервяване, главоболие, сърцебиене, замайване и умора. Повечето от тези нежелани реакции са дозозависими и се появяват в началото на лечението или след повишаване на дозата. Ако възникнат такива нежелани реакции, те обикновено са преходни и намаляват с времето.



При пациенти, лекувани с фелодипин, може да възникне дозозависимо подуване на глезените. Това се дължи на предкапиларна вазодилатация и не е свързано с генерализирана задръжка на течности.

Леко увеличение на венците се съобщава при пациенти с изразен гингивит/периодонтит. Увеличението може да се избегне или да претърпи обратно развитие при грижлива орална хигиена.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са идентифицирани по време на клиничните изпитвания и постмаркетинговото наблюдение.

Използвани са следните определения на честотата:

много чести $\geq 1/10$

чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$

нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$

редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$

много редки ($< 1/10\ 000$)

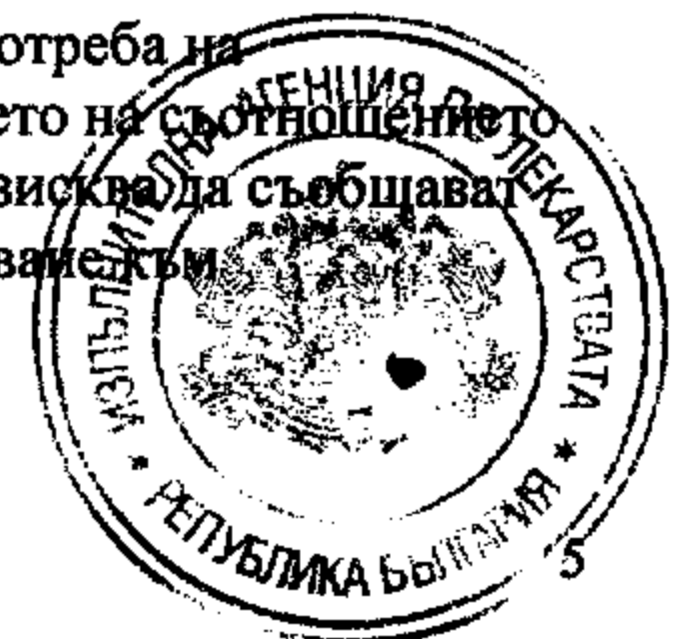
с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции

| Системо-органен клас | Честота | Нежелана реакция |
|--|----------------|--|
| <i>Нарушения на нервната система</i> | Чести | Главоболие |
| | Нечести | Замайване, парестезия |
| <i>Сърдечни нарушения</i> | Нечести | Тахикардия, сърцебиене |
| <i>Съдови нарушения</i> | Чести | Зачервяване |
| | Нечести | Хипотония |
| | Редки | Синкоп |
| <i>Стомашно-чревни нарушения</i> | Нечести | Гадене, коремна болка |
| | Редки | Повръщане |
| | Много редки | Хиперплазия на венците, гингивит |
| <i>Хепатобилиарни нарушения</i> | Много редки | Повишени чернодробни ензими |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> | Нечести | Обрив, сърбеж |
| | Редки | Уртикария |
| | Много редки | Реакции на фоточувствителност, левкоцитокластичен васкулит |
| <i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i> | Редки | Артралгия, миалгия |
| <i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i> | Много редки | Полакиурия |
| <i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i> | Редки | Импотентност/сексуална дисфункция |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i> | Много чести | Периферен оток |
| | Нечести | Отпадналост |
| | Много редки | Реакции на свръхчувствителност, напр. ангиоедем, треска |

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване.



Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

Предозирането може да предизвика прекомерна периферна вазодилатация с изразена хипотония и понякога брадикардия.

Поведение

Ако има основания: активиран въглен, стомашна промивка, ако се проведе в рамките на един час след поемането.

При развитие на тежка хипотония трябва да се започне симптоматично лечение.

Пациентът трябва да се постави в легнало положение с повдигнати крака. При съпътстваща брадикардия трябва да се приложи атропин 0,5–1 mg интравенозно. Ако тези мерки са недостатъчни трябва да се увеличи плазмения обем чрез инфузия напр. на глюкоза, физиологичен разтвор или декстран. Ако гореспоменатите мерки не са достатъчни, може да се дадат симпатомиметични лекарствени продукти, ефективни предимно върху алфа-1-адренорецепторите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни калциеви антагонисти, предимно със съдово действие, производни на дихидропиридините; АТС код: C08C A02

Механизъм на действие

Фелодипин е съдов калциев антагонист, който понижава артериалното налягане чрез намаляване съпротивлението на кръвоносните съдове. Поради високата степен на селективност към гладката мускулатура на артериолите, фелодипин в терапевтични дози не оказва пряк ефект върху сърдечния контрактилитет или проводимост. Тъй като няма ефект върху гладката мускулатура на венозните съдове или адренергичния вазомоторен контрол, фелодипин не е свързан с ортостатична хипотония.

Фелодипин притежава лек натриуретичен/диуретичен ефект и задръжка на течности не възниква.

Фармакодинамични ефекти

Фелодипин е ефективен при всички при всички степени на хипертония. Той може да се използва като монотерапия или в комбинация с други антихипертензивни лекарства, напр., бета-адренорецепторни блокери, диуретици или АСЕ инхибитори, за постигане на по-голям антихипертензивен ефект. Фелодипин намалява както систолното, така и диастолното артериално налягане и може да се използва при изолирана систолна хипертония.

Фелодипин има антистенокардно и антиисхемично действие поради подобрения баланс между снабдяването с кислород и нуждите на миокарда. Коронарната съдова резистентност е намалена, а коронарният кръвоток и снабдяването на миокарда с кислород са повишени от фелодипин поради дилатацията на епикардиалните артерии и артериоли. Фелодипин ефективно противодейства на коронарния вазоспазъм. Понижението на системното артериално налягане, предизвикано от фелодипин, води до намаление на левостенното следнатоварване и на кислородните нужди на миокарда.



Фелодипин подобрява поносимостта към физически усилия и намалява стенокардните пристъпи при пациентите със стабилна стенокардия при усилие. Фелодипин намалява симптомната и тихата миокардна исхемия при пациенти с вазоспастична ангина. Фелодипин може да се използва като монотерапия или в комбинация с бета-адренорецепторни блокери при пациенти със стабилна стенокардия.

Хемодинамични ефекти

Основният хемодинамичен ефект на фелодипин е намалението на общата периферна съдова резистентност, което води до намаление на кръвното налягане. Тези ефекти са дозозависими. Обикновено, намаление на кръвното налягане се установява два часа след първата перорална доза и то продължава най-малко 24 часа, като съотношението минимални/максимални стойности обикновено е значително над 50%.

Плазмените концентрации на фелодипин корелират положително с намалението на общата периферна резистентност и кръвното налягане.

Сърдечни ефекти

Фелодипин в терапевтични дози няма ефект върху сърдечния контрактилитет или атриовентрикуларната проводимост или рефрактерност.

Антихипертензивното лечение с фелодипин е свързано със значима регресия на съществуваща левокамерна хипертрофия.

Бъбречни ефекти

Фелодипин има натриуретичен и диуретичен ефект поради намалената тубулна реабсорбция на филтрирания натрий. Фелодипин не повлиява дневната екскреция на калия. Фелодипин намалява съпротивлението на бъбречните кръвоносни съдове. Фелодипин не повлиява екскрецията на албумин в урината.

При реципиенти на бъбречен трансплантат, лекувани с циклоспорин, фелодипин понижава кръвното налягане и подобрява бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулна филтрация. Фелодипин може да подобри също и ранната функция на бъбречната присадка.

Клинична ефикасност

При клиничното изпитване HOT (Hypertension Optimal Treatment /Оптимално лечение на хипертонията) ефектът върху големите сърдечно-съдови събития (т.е. остър миокарден инфаркт, инсулт и сърдечно-съдова смърт) е изследван по отношение на таргетно диастолично артериално налягане ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg и ≤ 80 mmHg и постигнатата стойност на артериално налягане с фелодипин като основна терапия.

Общо 18 790 пациенти с хипертония (DBP 100-115 mmHg) на възраст 50-80 години са проследявани за среден период от 3,8 години (диапазон: 3,3-4,9). Фелодипин е прилаган като монотерапия или в комбинация с бета-блокери и/или ACE инхибитори и/или диуретици. Клиничното изпитване показва ползи при понижаване на САН и ДАН до съответно 139 и 83 mmHg.

Според клиничното изпитване STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 / Шведско клинично изпитване при стари пациенти с хипертония-2), проведено при 6614 пациенти на възраст 70-84 години, дихидропиридиновите калциеви антагонисти (фелодипин и израдипин) са показали същия профилактичен ефект върху сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост както другите често използвани класове антихипертензивни лекарства – ACE инхибитори, бета-блокери и диуретици.

Педиатрична популация



Има ограничен опит от клинични изпитвания с употребата на фелодипин при педиатрични пациенти с хипертония. В едно рандомизирано, двойно-сляпо, 3-седмично клинично изпитване с паралелни групи при деца на възраст 6-16 години с първична хипертония антихипертензивните ефекти на фелодипин, прилаган веднъж дневно в дози 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33) и 10 mg (n=31), са сравнени с плацебо (n=35). Клиничното изпитване не успява да докаже ефикасност на фелодипин за понижаване на кръвното налягане при деца на възраст 6-16 години (вж. т. 4.2).

Дългосрочните ефекти на фелодипин върху растежа, пубертетното и общото развитие не са проучени. Дългосрочната ефикасност на антихипертензивното лечение като терапия в детската възраст за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност в зряла възраст също не е установена.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фелодипин е прилаган като таблетки с удължено освобождаване, от които се резорбира напълно в стомашно-чревния тракт. Системната наличност на фелодипин е приблизително 15% и е независима от дозата в терапевтичните дозови граници. Таблетките с удължено освобождаване имат удължена фаза на абсорбция на фелодипин. Това води до постоянни плазмени концентрации на фелодипин в терапевтичните граници в продължение на 24 часа. При формата с удължено освобождаване максимални плазмени нива (t_{max}) се достигат след 3 до 5 часа. Скоростта, но не и степента на абсорбция на фелодипин, е повишена, когато той се приема едновременно с храна с високо съдържание на мазнини.

Разпределение

Свързването на фелодипин с плазмените протеини е приблизително 99 %, като е предимно с албуминовата фракция. Обемът на разпределение в стационарно състояние е 10l/kg.

Биотрансформация

Фелодипин се метаболизира предимно в черния дроб от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и всички идентифицирани метаболити са неактивни. Фелодипин е лекарствен продукт с висок клирънс, като средният клирънс от кръвта е 1200 ml/min. Няма значимо кумулиране по време на продължително лечение.

При пациентите в старческа възраст и тези с намалена чернодробна функция като цяло се наблюдават по-високи плазмени концентрации на фелодипин в сравнение с по-младите пациенти. Фармакокинетиката на фелодипин не се променя при пациенти с бъбречно увреждане, включително и болните на хемодиализа.

Елиминиране

Полуживотът на фелодипин в елиминационната фаза е приблизително 25 часа и стационарно състояние се достига след 5 дни. Няма риск от кумулиране по време на продължително лечение. Около 70% от приложената доза се екскретира под формата на метаболити в урината; останалата фракция се екскретира във фекалиите. Под 0,5% от дозата се открива непроменена в урината.

Линейност/нелинейност

Плазмените концентрации са право пропорционални на дозата в границите на терапевтичните дози от 2,5 - 10 mg.

Педиатрична популация

В едно фармакокинетично проучване с единична доза (фелодипин с удължено освобождаване 5 mg) при ограничен брой деца на възраст между 6 и 16 години (n=12) няма явна връзка между възрастта и AUC, C_{max} или полуживота на фелодипин.

5.3. Предклинични данни за безопасност



Репродуктивна токсичност

При едно проучване на фертилитета и общата функция при плъхове, третирани с фелодипин, е наблюдавано удължаване на раждането, довело до трудно раждане/повишена фетална смъртност и ранна постнатална смъртност в групите със средната и високата доза. Тези ефекти се отдават на инхибиторния ефект на фелодипин във високи дози върху маточния контрактилитет. Не са наблюдавани нарушения на фертилитета, когато на плъховете са прилагани дози в терапевтичните граници.

Проучвания по отношение на репродукцията при зайци са показали свързано с дозата обратимо увеличение на млечните жлези на родителите и свързани с дозата малформации на пръстите при фетусите. Малформации на фетусите се индуцират, когато фелодипин се прилага през периода на ранното фетално развитие (преди 15-ия ден от бременността). В едно проучване на репродукцията при маймуни се установява абнормна позиция на дисталната(ите) фаланга(и).

Няма други предклинични находки, предизвикващи загриженост, и се счита, че резултатите от проучванията по отношение на репродукцията са свързани с фармакологичното действие на фелодипин, прилаган при нормотензивни животни. Значението на тези находки за пациентите, получаващи фелодипин, не е известно. В информацията, поддържана във вътрешните бази данни за безопасността на пациентите, обаче не се съобщават клинични случаи на промени на фалангите при фетусите/новородените с вътрематочна експозиция на фелодипин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Лактоза монохидрат

Целулоза микрокристална

Хипромелоза

Повидон

Пропилгалат

Силициев диоксид колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Ауронал 2,5 mg: филмиращата обвивка съдържа: хипромелоза, железен оксид жълт Е 172, титанов диоксид Е 171, талк, пропиленгликол.

Ауронал 5 mg, 10 mg: филмиращата обвивка съдържа: хипромелоза, железен оксид червен Е 172, железен оксид жълт Е 172, титанов диоксид Е 171, талк, пропиленгликол.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



3 x 10 таблетки са представени в PVC/PE/PVdC/Al блистер, в картонена опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Режим на отпускане: По лекарско предписание.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Kereszturi út 30-38.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

| | |
|-----------------|--------------------------|
| Ауронал 2,5 mg: | 20030380 / 26.05.2003 г. |
| Ауронал 5 mg: | 20030381 / 26.05.2003 г. |
| Ауронал 10 mg: | 20030382 / 26.05.2003 г. |

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 26.05.2003 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август, 2018 г.

