

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Felodipin STADA® 2,5 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Retardtablette enthält 2,5 mg Felodipin.

Sonstiger Bestandteil:

1 Retardtablette enthält 25,2 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Pkt. 6.1

3. Darreichungsform

Retardtablette
Gelbe runde bikonvexe Tablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie sollte grundsätzlich mit 1-mal täglich 5 mg Felodipin begonnen werden (entsprechend 2 Retardtabletten Felodipin STADA® 2,5 mg). Insbesondere bei älteren Patienten empfiehlt es sich, die Therapie einschleichend mit 2,5 mg Felodipin (entsprechend 1 Retardtablette Felodipin STADA® 2,5 mg) zu beginnen. Die Dosis kann auf 1-mal täglich 10 mg Felodipin erhöht werden.

Die maximale Tagesdosis beträgt 10 mg Felodipin. Bei nicht ausreichender Blutdrucksenkung sollte ein weiteres blutdrucksenkendes Mittel eingenommen werden.

Dosiserhöhungen sollten im Abstand von mindestens 2 Wochen erfolgen. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 1-mal täglich 5–10 mg.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sollte Felodipin nicht angewendet werden, da nur begrenzte Erfahrungen vorliegen (siehe Pkt. 5.1).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die empfohlene Anfangsdosis angepasst werden. Spätere Dosiserhöhungen sollten mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollte die empfohlene Anfangsdosis auf ein Minimum der therapeutisch wirksamen Dosis von Felodipin gesenkt werden. Die Dosis sollte nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung erhöht werden (siehe Pkt. 5.2). Felodipin ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

Art und Dauer der Anwendung

Die Retardtabletten werden morgens mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser, jedoch **kein** Grapefruitsaft! siehe Pkt. 4.5) eingenommen.

Sie sollen ganz geschluckt und weder zerkaugt noch geteilt oder zerstoßen werden. Sie können auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen wer-

den. Eine fettreiche Mahlzeit sollte jedoch vermieden werden (siehe Pkt. 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Dihydropyridine oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Schlaganfall innerhalb des letzten halben Jahres
- Herz-Kreislauf-Schock
- Höhergradige Aorten- und Mitralklappenstenose
- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Instabile Angina pectoris
- Akuter Myokardinfarkt (innerhalb von 8 Wochen nach dem Infarkt)
- Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen 2. und 3. Grades
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min, Kreatinin > 1,8 mg/dl)
- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Schwangerschaft (siehe Pkt. 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei:

- Ausgeprägter Hypotonie
- Tachykardie über 120 Schläge pro Minute
- Erregungsleitungsstörungen
- kompensierter Herzinsuffizienz
- Aorten- oder Mitralklappenstenose
- leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen, da die blutdrucksenkende Wirkung verstärkt sein kann. Eine Anpassung der Dosierung sollte in Betracht gezogen werden.

Falls die Behandlung mit Felodipin plötzlich abgebrochen wird, kann in einzelnen Fällen ein hypertensiver Notfall auftreten.

Felodipin kann eine deutliche Hypotonie (durch die gefäßerweiternde Wirkung) mit nachfolgender Tachykardie auslösen. Dies kann bei prädisponierten Patienten zu einer Myokardischämie führen. Bei prädisponierten Patienten kann deshalb ein Herzinfarkt auftreten (siehe Pkt. 5.1).

Felodipin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Deshalb sollten Kombinationen mit Arzneimitteln, die starke CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind, vermieden werden (siehe Pkt. 4.5). Aus dem gleichen Grund sollte die gleichzeitige Einnahme mit Grapefruitsaft vermieden werden (siehe Pkt. 4.5).

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Felodipin STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der blutdrucksenkende Effekt von Felodipin kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel (wie Betarezeptorenblocker, Diuretika, ACE-Hemmer) sowie durch tricyclische Antidepressiva verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Felodipin und Arzneimitteln, die das Cytochrom P₄₅₀ Isoenzym 3A4 der Leber hemmen (z. B. Cimetidin, Erythromycin, Itraconazol oder Ketoconazol oder HIV-Proteasehemmer),

sind erhöhte Plasmaspiegel von Felodipin gemessen worden. Daher sollten diese Patienten sorgfältig beobachtet werden. Auch der Genuss von Grapefruitsaft, der enzymhemmende Flavonoide enthält, kann den Plasmaspiegel von Felodipin erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die über eine Enzyminduktion in der Leber (Cytochrom P₄₅₀-System) zu niedrigen Plasmaspiegeln führen (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate, Rifampicin), machen eine Dosiserhöhung von Felodipin erforderlich. Mit einer ähnlichen Wirkung muss auch bei der gleichzeitigen Anwendung von Johanniskraut (Hypericum) Präparaten gerechnet werden.

Hydrochlorothiazid kann die antihypertensive Wirkung von Felodipin verstärken.

Ciclosporin kann einen Anstieg der C_{max} von Felodipin hervorrufen. Zusätzlich kann Ciclosporin den Metabolismus von Felodipin hemmen. Dadurch besteht das potentielle Risiko einer erhöhten Felodipin-Toxizität.

Die Plasmaspiegel von Digoxin werden durch die gleichzeitige Anwendung von Felodipin erhöht. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung eine Erniedrigung der Digoxin-Dosis erwogen werden.

Felodipin kann die Serumkonzentration von Tacrolimus erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte die Serumkonzentration von Tacrolimus kontrolliert und gegebenenfalls die Dosis entsprechend angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Felodipin darf während der gesamten Schwangerschaft nicht angewendet werden, da Tierversuche Hinweise auf Fruchtschädigungen ergeben haben (siehe Pkt. 5.3). Vor Beginn einer Behandlung mit Felodipin muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, während der Therapie muss eine sichere Kontrazeption praktiziert werden.

Stillzeit

Felodipin geht in die Muttermilch über. Bei Einnahme therapeutischer Dosen von Felodipin durch die stillende Mutter nimmt der voll gestillte Säugling pro Tag nur geringe Dosen des Wirkstoffes mit der Muttermilch auf. Da jedoch keine Erfahrungen über Risiken für den Säugling vorliegen, sollte Felodipin STADA® in der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Die Behandlung mit Felodipin bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde ge-

legt: 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), Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Herzkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie.
Sehr selten: Herzinfarkt.

Häufigkeit nicht bekannt: Besonders zu Beginn der Behandlung können Angina-pectoris-Anfälle auftreten bzw. es kann bei Patienten mit bestehender Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad kommen.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Gelegentlich: Parästhesie, Schwindel, Tremor.

Selten: Synkope.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen.

Selten: Erbrechen.

Sehr selten: Diarrhö, Obstipation, Gingivahyperplasie und Gingivitis (die Gingivitis kann durch sorgfältige Mundhygiene verhindert oder rückgängig gemacht werden).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Pollakisurie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Exanthem.

Selten: Urtikaria.

Sehr selten: Photosensibilität, exfoliative Dermatitis, Leukozytoklastische Vaskulitis, Angioödem, Schweißausbrüche.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Myalgie, Muskelzittern, Arthralgie.

Gefäßkrankungen

Häufig: Flush, besonders bei Behandlungsbeginn, bei Dosiserhöhung oder bei der Verabreichung hoher Dosen. Im Allgemeinen lassen diese Wirkungen bei andauernder Behandlung nach.

Selten: Hypotone Kreislaufreaktionen.

Häufigkeit nicht bekannt: Nach plötzlichem Absetzen von Felodipin kann es zu einem hypertensiven Notfall kommen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Periphere Ödeme. Das Ausmaß der Knöchelschwellung ist dosisabhängig. Sie bilden sich spätestens nach Absetzen des Arzneimittels spontan zurück.

Gelegentlich: Müdigkeit.

Sehr selten: Fieber, Gewichtszunahme.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhte Transaminasenspiegel.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Erektionsstörungen.

Sehr selten: Gynäkomastie, Menorrhagie.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Unruhe.

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 der Intoxikation

Eine Überdosierung kann zu ausgeprägter Erweiterung der peripheren Blutgefäße und damit zu einer schweren Hypotonie und in einzelnen Fällen zu Bradykardie führen.

Therapie von Intoxikationen

Unter Umständen können die Provokation von Erbrechen, die Gabe von Aktivkohle oder eine Magenspülung nützlich sein. Bei sehr niedrigem Blutdruck sollte mit einer symptomatischen Behandlung begonnen werden, vor allem sollte der Patient waagrecht mit angehobenen Beinen gelagert werden. Falls gleichzeitig eine Bradykardie vorliegt, sollte 0,5–1,0 mg Atropin intravenös verabreicht werden. Falls dies nicht ausreicht, sollte das Plasmavolumen erhöht werden durch Infusion von z. B. Glucoselösung, isotonischer Natriumchloridlösung oder Dextranlösung. Sympathomimetika mit ausgeprägtem Effekt auf α₁-Rezeptoren können zusätzlich verabreicht werden.

Felodipin ist nur zu einem minimalen Ausmaß dialysierbar.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dihydropyridin-Derivate/Calciumkanalblocker
ATC-Code: C08CA02

Felodipin, ein vaseselektiver Calciumantagonist aus der Stoffgruppe der Dihydropyridine, senkt dosisabhängig erhöhten Blutdruck aller Schweregrade durch Verringerung des peripheren Gefäßwiderstands. Die blutdrucksenkende Wirkung tritt in der Regel etwa 2 Stunden nach Gabe der ersten oralen Dosis ein und hält mindestens 24 Stunden an. Das Verhältnis der im Plasma gemessenen Felodipin-Minimalwerte zu den Maximalwerten („trough: peak ratio“) beträgt gewöhnlich weit über 50%. Felodipin kann entweder in Monotherapie oder zur Wirkungssteigerung in Kombination mit anderen Antihypertensiva wie Betarezeptorenblockern, Diuretika oder ACE-Hemmern einge-

setzt werden. Es senkt sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck.

Felodipin zeichnet sich durch seine ausgeprägte Vaseselektivität aus: Felodipin wirkt 100-mal stärker auf die isolierte, spontan aktive Pfortader als auf den elektrisch stimulierten Papillarmuskel des Herzens. Die vasodilatierende Wirkung von Felodipin beschränkt sich weitgehend auf die glatten Muskelzellen der peripheren präkapillaren Widerstandsgefäße und erstreckt sich nicht auf die venösen Kapazitätsgefäße. Deshalb und wegen fehlender Wirkungen auf die adrenerge Vasomotorenregulation wird Felodipin nicht mit dem Auftreten von orthostatischer Hypotension in Verbindung gebracht. In therapeutischen Dosen besitzt Felodipin weder einen direkten Effekt auf die Myokardkontraktilität noch auf die kardiale Erregungsleitung. Daher kann Felodipin bei Patienten mit Hypertonie auch angewendet werden, wenn die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigt ist. Felodipin hat einen natriuretischen und diuretischen Effekt, der durch eine Verringerung der Natriumrückresorption in der Niere zustande kommt. Diese natriuretische und diuretische Wirkung ist dosisabhängig und erreicht ein Maximum nach mittleren Tagesdosen von 20 mg. Dadurch verhindert Felodipin die Natrium- und Wasserrückresorption. Die tägliche Kaliumausscheidung wird von Felodipin nicht beeinflusst. Felodipin erniedrigt den renalen Gefäßwiderstand. Die glomeruläre Filtration bleibt unverändert, kann aber bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zunehmen.

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 bis 16 Jahren mit essenzieller 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 bis 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 schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Blutplasmaspiegel (t_{max}) werden mit der Retardformulierung nach 3–5 Stunden erreicht. Konstante Plasmaspiegel stellen sich im Allgemeinen ca. 3 Tage nach Behandlungsbeginn ein. Die therapeutisch wirksamen Plasmakonzentrationen liegen zwischen 2 und 30 nmol/l. Zwischen der blutdrucksenkenden Wirkung von Felodipin und seiner Plasmakonzentration be-

steht im therapeutischen Dosisbereich eine lineare Beziehung.

Verteilung

Felodipin wird über ca. 99% an Plasmaproteine vorwiegend aus der Albumin-Fraktion gebunden. Trotz der hohen Eiweißbindung beträgt das Verteilungsvolumen ca. 10 l/kg Körpergewicht, so dass sich Felodipin rasch im extravaskulären Gewebe verteilt.

Metabolismus/Elimination

Felodipin wird intensiv in der Leber metabolisiert. Unveränderte Muttersubstanz ist im Urin nur in Spuren (<0,5%) nachweisbar. Die bei der hepatischen Biotransformation gebildeten inaktiven, hydrophilen Metabolite werden überwiegend (zu ca. 70%) renal, der Rest wird über die Faeces ausgeschieden. Die Elimination von Felodipin verläuft in mehreren Phasen. Ungefähr 50% der verabreichten Dosis wird mit einer Halbwertszeit von 4 Stunden ausgeschieden, die terminale Halbwertszeit beträgt im Mittel 24 Stunden. Die mittlere Plasmaclearance von Felodipin liegt bei 1200 ml/min und ist vom Leberblutfluss abhängig. Infolge der hohen Metabolisierungsgeschwindigkeit und der hohen Clearance-Rate ist auch bei längerfristiger Anwendung für Felodipin und seine Metabolite keine Kumulation zu erwarten. Bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion werden erhöhte Plasmakonzentrationen gemessen. Dagegen ist die Kinetik von Felodipin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich Hämodialysepatienten gegenüber Gesunden unverändert. Felodipin unterliegt in der Leber einem ausgeprägten *First-pass*-Effekt. Im Gesamtdurchschnitt stehen ca. 15% der verabreichten Dosis systemisch zur Verfügung. Aufgrund der umfangreichen präsystemischen Stoffwechsellage ist deshalb nur eine begrenzte Bioverfügbarkeit möglich. Innerhalb eines Dosisbereiches von 5–40 mg ist die Bioverfügbarkeit konstant. Die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) versus der Zeitkurve verhält sich linear zur verabreichten Dosis.

Die Bioverfügbarkeit von Felodipin wird durch die gleichzeitige Einnahme fettreicher Nahrung beeinflusst (Erhöhung der Plasmaspiegel). Für Felodipin wurde eine Erhöhung der maximalen Plasmaspiegel um das 2- bis 2,5-fache bei Gabe nach einer fettreichen Mahlzeit gezeigt.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen zur Mutagenität in mehreren Testsystemen verliefen negativ. Langzeituntersuchungen an der Ratte und Maus ergaben keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potenzial.

Reproduktionstoxikologie

Felodipin löste bei den Nachkommen normotensiver Kaninchen, während der Organogeneseperiode appliziert, Aplasien und Anomalien der distalen Phalangen ab einer Dosis von 1,15 mg/kg pro Tag aus.

Bei pränatal exponierten Affen wurden ebenfalls Anomalien der distalen Phalangen beobachtet.

Ab einer Dosis von 4 mg/kg pro Tag kam es bei Kaninchen zu einer Erhöhung der Embryoletalität und es kam abhängig von der Dosis und vom Behandlungszeitraum zu Frühgeburten.

Calciumantagonisten besitzen tokolytische Wirkungen. Bei der Ratte wurde nach perinataler Gabe von 3,8 mg/kg pro Tag eine verlängerte Tragzeit, Dystokie und infolgedessen eine erhöhte Zahl von Totgeburten bzw. Neugeborenensterblichkeit beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Povidon K25, Propylenglycol, Propylgallat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC-Aluminium-Bliester Originalpackungen mit jeweils 20, 50 und 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer

49006.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21.09.2001/ 04.07.2008

10. Stand der Information

September 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin