

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КОМПЛЮМЕНТНА АНГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-3499-501 13-11-08
Одобрено: 23 / 30.09.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Auronal[®] 2,5 mg prolonged release tablets
Auronal[®] 5 mg prolonged release tablets
Auronal[®] 10 mg prolonged release tablets
Felodipine

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg, 5 mg или 10 mg felodipine.

Помощни вещества: За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Описание:

Auronal 2,5 mg: жълти, кръгли, биконвексни филмирани таблетки, маркирани с „2,5” от едната страна.

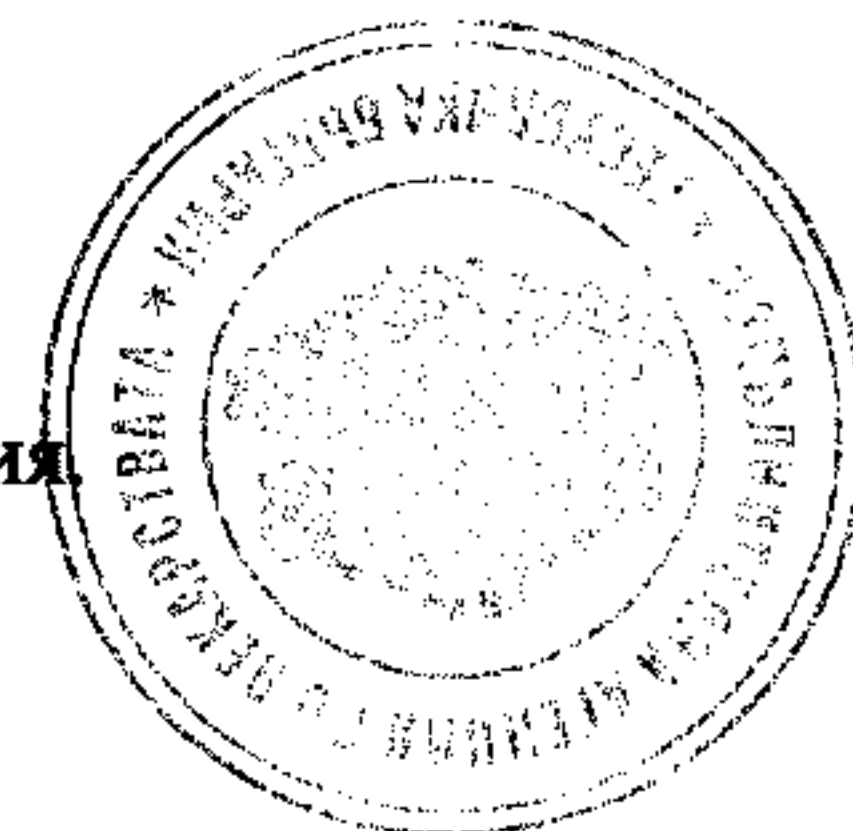
Auronal 5 mg: бледо розови, кръгли, биконвексни филмирани таблетки, маркирани с „5” от едната страна.

Auronal 10 mg: кафяво червени, кръгли, биконвексни филмирани таблетки, маркирани с „10” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

За лечение на лека, умерена по степен артериална хипертония.
Angina pectoris (стабилна и вазоспастична форма).



4.2. Дозировка и начин на приложение

Хипертония:

Дозата за възрастни се определя индивидуално при всеки пациент. Лечението трябва да започне с 5 mg felodipine еднократно дневно. След това дозата се определя според индивидуалната необходимост. Дозата може да бъде намалена до 2,5 mg дневно или да бъде увеличена на 10 mg дневно след седмица лечение с началната доза.

Ако е необходимо, дозата може да бъде увеличена до максималната доза от 20 mg дневно.

При пациенти в старческа възраст (над 65 години) и при пациенти с увредена чернодробна функция се препоръчва начална доза от 2,5 mg дневно. След седмица тази доза може да се увеличи според нуждите на пациента. Обичайната поддържаща доза е 5 – 10 mg дневно.

Felodipine може да се използва самостоятелно или в комбинация с бета блокери, ACE инхибитори или диуретици.

Angina pectoris:

Може да се приложи същата схема на лечение, както при хипертония.

Auronal таблетки с удължено освобождаване трябва да се поглъщат цели, без да се чупят или сдъвкват, с малко течност. Дневната доза се приема еднократно дневно, сутрин.

4.3. Противопоказания

Auronal таблетки са противопоказани при пациенти с данни за свръхчувствителност към felodipine, други дихидропиридинови производни или някое от помощните вещества на Auronal retard film-coated tablets. Таблетките не трябва да се прилагат по време на бременност. Поради липса на клиничен опит употребата на лекарството в детска възраст също е противопоказано.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато felodipine, особено в комбинация с бета блокери, се прилага при хипертензивни пациенти с компрометирана сърдечна функция е необходимо повишено внимание. Felodipine понякога може да предизвика симптоматична хипотония, а по-рядко – да доведе до синкоп. Употребата му може да причини рефлексна тахикардия, която особено при пациенти с тежка обструкция на коронарните артерии може да доведе до исхемия на миокардара, т.е. стенокардия.

Felodipine не осигурява протекция срещу внезапно спиране на лечението с бета блокери.

Felodipine се прилага много внимателно при постоянна обструкция на изходящия тракт на лявата камера.



При пациенти над 65 годишна възраст, както и при такива с увредена чернодробна функция могат да се наблюдават повишени нива на felodipine в плазмата, поради което се нуждаят от по-ниски дози felodipine (Виж също т. 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Felodipine може да предизвика подуване на венците при пациенти с гингивит и пародонтоза. Това може да се избегне чрез спазване на добра хигиена на устната кухина.

Всяка филмирана таблетка Augonal 2,5 mg съдържа 25,20 mg, всяка филмирана таблетка Augonal 5 mg съдържа 23,95 mg и всяка филмирана таблетка Augonal 10 mg съдържа 21,45 mg лактоза. Пациенти с редките наследствени заболявания галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти други форми на взаимодействие

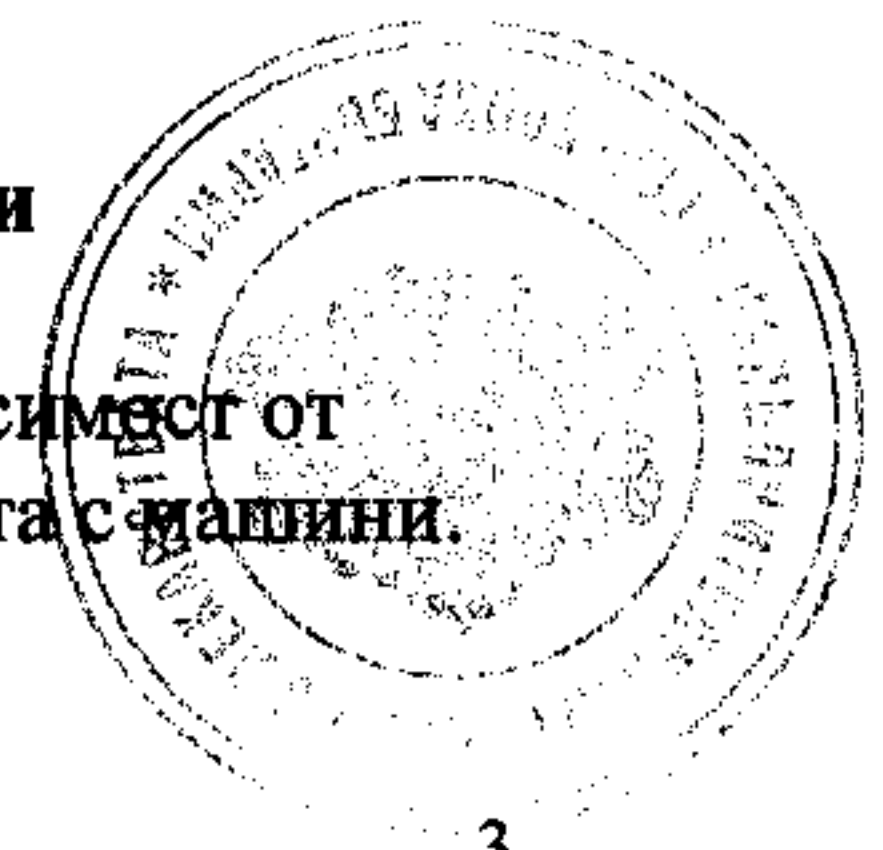
- Тъй като felodipine се метаболизира основно в черния дроб, едновременното приложение на лекарства, които повлияват цитохром P450 ензимната система могат да променят плазмената концентрация на felodipine.
- Ензимните инхибитори (като cimetidine, erythromycin) повишават плазмената концентрация на felodipine.
- Ензимните индуктори (барбитурати, phenytoin, carbamazepine) намаляват плазмената концентрация на felodipine.
- Едновременното приложение на други антихипертензивни лекарства увеличава антихипертензивния ефект на felodipine.
- Въпреки, че felodipine се свързва във висока степен с плазмените протеини, той не повлиява несвързаната фракция на други лекарствени вещества с висока степен на свързване с плазмените протеини, например warfarin.
- Сокът от грейпфрут увеличава бионаличността и плазмените нива на дихидропиридините (например felodipine), следователно Augonal не трябва да се приема със сок от грейпфрут.

4.6. Бременност и кърмене

Употребата на felodipine е противопоказана по време на бременност. Лекарството се екскретира с майчиното мляко. Употребата на Augonal при кърмачки не се препоръчва.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В началото на лечението или при увеличаване на дозата, в зависимост от индивидуалната реакция, не се препоръчва шофиране или работа с машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Както и при другите калциеви антагонисти, най-честите нежелани реакции са дозозависимо зачервяване, главоболие, сърцебиене, замаяност и отпадналост. Тези реакции възникват най-вече в началото на лечението или при повишаване на дозата и най-често са преходни. Също така може да се появи оток на глезена, произтичащ от прекапилярна вазодилатация. Много рядко може да възникне хиперплазия на венците (в изолирани случаи) или влошаване на съществуващия гингивит/периодонтит. Последното може да се избегне чрез добра хигиена на устната кухина.

В допълнение към описаните по-горе са наблюдавани и следните нежелани реакции по време на лечението с felodipine:

Нежеланите лекарствени реакции са разделени в следните категории според честота на поява: 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 (не може да се прецени според наличните данни).

Сърдечни нарушения: Редки: тахикардия, синкоп.

Нарушения на нервната система: В изолирани случаи: парестезия.

Стомашно-чревни нарушения: В изолирани случаи: абдоминална болка, гадене, повръщане.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: Много редки: често уриниране.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Много редки:

левкоцитокластичен васкулит. Редки: обрив и/или пруритус. Изолирани случаи на фоточувствителност.

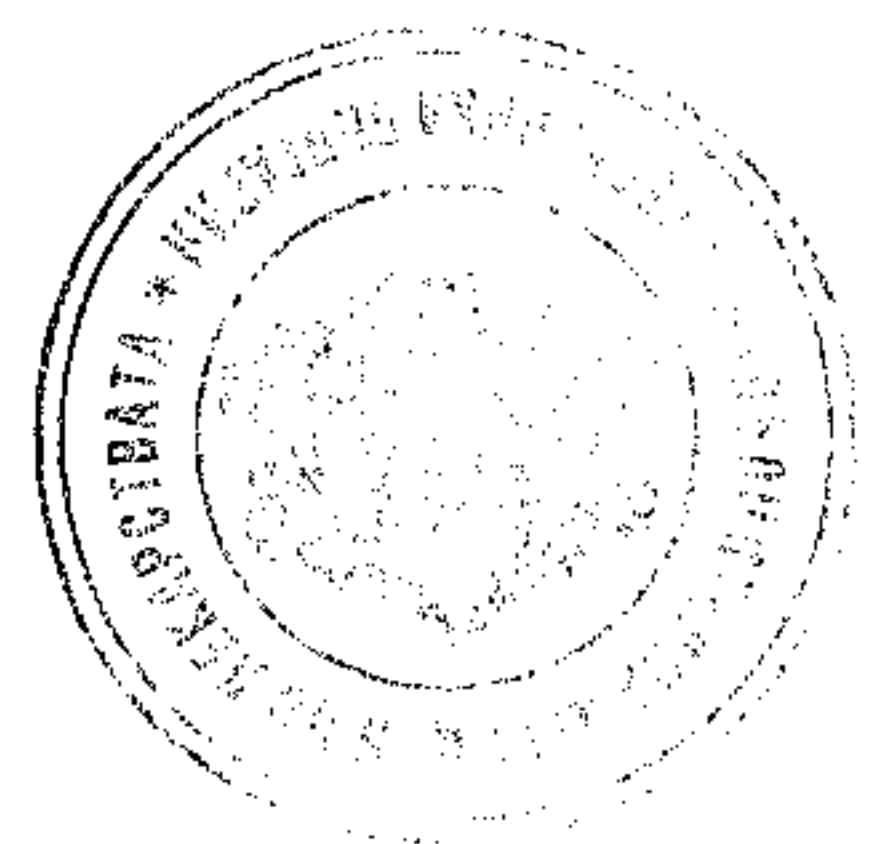
Нарушения на мускуло-скелетната система и на съединителната тъкан: В изолирани случаи: артралгия и миалгия.

Психични нарушения: Редки: импотентност/сексуална дисфункция.

4.9. Предозиране

Предозирането може да причини мощна периферна вазодилатация с изразена хипотония, понякога придружена с брадикардия. Лечението е симптоматично.

При тежка хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение с повдигнати крака. Брадикардията се повлиява с atropine 0,5-1 mg i.v. Ако тези мерки са недостатъчни се влива глюкоза, физиологичен разтвор или декстран. Ако пак няма резултат, може да се дадат симпатомиметици, ефективни предимно върху α_1 -адренорецепторите (например adrenaline).



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни калциеви антагонисти, предимно със съдово действие

АТС код: C08C A02

Felodipine, който е дихидропиридиново производно е калциев антагонист на калциевите каналчета от L-тип (т.е. селективен калциев блокер). Той релаксира гладката мускулатура на съдовете и намалява съдовото съпротивление. Освен че повлиява тонуса на съдовата мускулатура, той упражнява ефект върху сърцето.

Felodipine намалява кръвното налягане чрез дилатиране на периферните артериоли, което води до намаление на периферното съдово съпротивление. Felodipine подобрява също и тъканната перфузия чрез увеличаване възможността за деформация на еритроцитите, което води до намаляване на вискозитета на цялостната кръв. Експерименталните данни показват, че felodipine притежава дозозависим протективен ефект върху миокарда срещу исхемия и реперфузия. Доказано е също, че лекарственото вещество намалява размера на инфаркта и подпомага функционалното възстановяване на засегнатия миокард. Експериментите при животни и клиничните проучвания при хора показва, че лекарственото вещество е мощно антихипертензивно средство, използвано като монотерапия или в комбинация с други лекарства (бета-блокери, диуретици или АСЕ-инхибитори).

Производствената технология на лекарството позволява еднократното му дневно приемане, което осигурява достатъчен хипотензивен ефект, който продължава 24 часа.

5.2. Фармакокинетични свойства

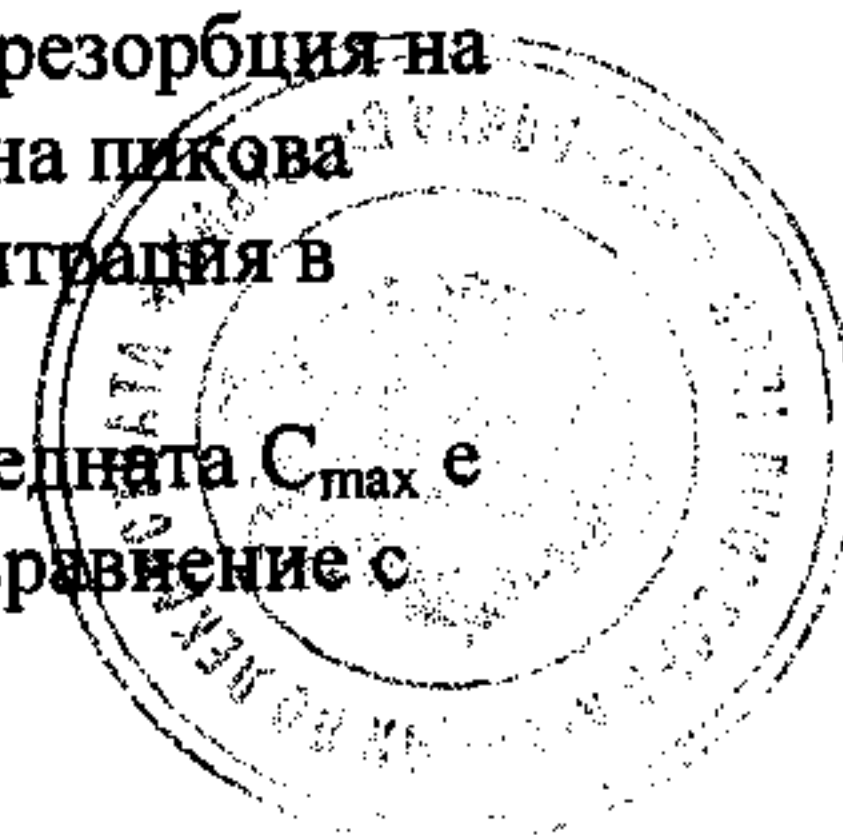
Абсорбция

Felodipine се резорбира напълно от стомашно-чревния тракт след перорално приложение. Плазмената му концентрация е право пропорционална на приетата доза (5-20 mg). Поради бързия метаболизъм на felodipine системната му бионаличност е приблизително 15-20 % и е независима от дозата в диапазона 5-20 mg дневно. Пикови нива на плазмената концентрация се достигат 2,5-5 часа след перорален прием.

Антихипертензивният ефект е пропорционален на плазмената концентрация на лекарственото вещество, развива се 2-5 часа след приложението. Този ефект продължава 24 часа.

Таблетките с удължено освобождаване увеличават времето за резорбция на felodipine, което води до удължаване на времето за постигане на пикова плазмена концентрация и намаляване на самата пикова концентрация в сравнение с тази при стандартната лекарствена форма.

След приложение на felodipine при пациенти с хипертония, средната C_{max} е приблизително с 20 % по-висока при последователни дози, в сравнение с



тази при единична доза. Не е намерено увеличение на областта под кривата (AUC) при последователни дози. Вариацията между отделните индивиди на C_{max} и AUC е приблизително трикратна и обяснява нуждата от индивидуално дозиране.

Разпределение

Свързването на felodipine с плазмените протеини е приблизително 99 %, като е предимно с албуминовата фракция.

Метаболизъм

Felodipine се метаболизира предимно в черния дроб.

Екскреция

Екскрецията започва след метаболизирането му в черния дроб, под формата на неактивни метаболити. 70 % и 10 % от пероралната доза се екскретират респективно през бъбреците и фецеса. По-малко от 0,5 % от приетата доза се екскретират непроменени. Елиминационният полуживот е 11-16 часа. При пациенти с чернодробни увреждания и такива в старческа възраст клирънсът на felodipine е намален, което води до повишена плазмена концентрация на лекарственото вещество. Бъбречните увреждания и хемодиализата не повлияват фармакокинетиката на felodipine. Лекарственото вещество преминава през хемато-енцефалната бариера, плацентата и се екскретира с майчиното мляко.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Проучвания са направени при плъхове и мишки с перорално и интравенозно приложение. Пероралната LD₅₀ доза при плъхове се оказа 2300 mg/kg телесно тегло, а при мишки - 250 mg/kg телесно тегло. Не беше намерена разлика при мъжките и женските животни.

След интравенозно приложение LD₅₀ дозите бяха както следва:

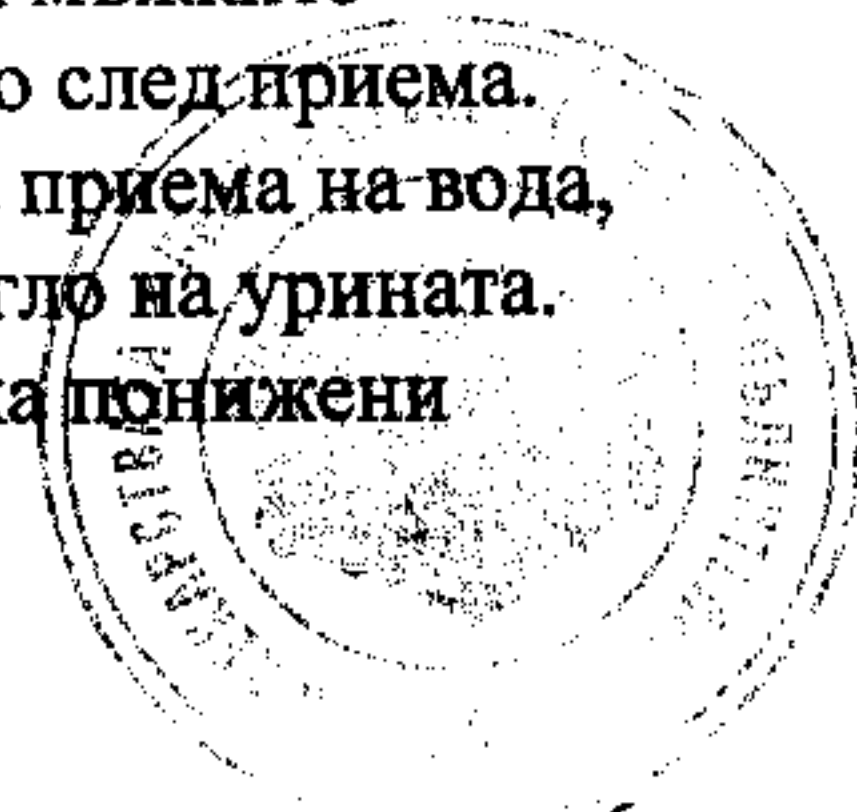
Мъжки плъхове: 6,8 mg/kg телесно тегло, женски плъхове: 6,4 mg/kg телесно тегло.

Мъжки мишки: 8,6 mg/kg телесно тегло, женски мишки: 10,4 mg/kg телесно тегло.

Хронична токсичност

Направени са проучвания на пероралната токсичност в продължение на 1 година и проучвания за 1 месец на обратимостта на токсичните явления при плъхове.

Felodipine беше прилаган в дневна доза от 1 mg, 6 mg и 36 mg/kg телесно тегло. Зачервяване на аурикулите и на крайниците беше наблюдавано във всички групи почти всеки ден. Хиперсаливация се появи при мъжките плъхове, третирани с 36 mg/kg телесно тегло непосредствено след приема. И при двата пола най-високата доза причини увеличаване на приема на вода, обема на отделяната урина и намаление на специфичното тегло на урината. При завършване на третирането и при двата пола се намериха понижени



нива на билирубина, по-високи нива на уреиния азот при мъжките животни, повишен общ холестерол и понижени триглицериди при женските животни. Хистологичната находка показва удебеляване на zona glomerulosa на надбъбреците и при двата пола.

Увеличеното тегло на яйчниците персистираше след 1 месец след прекъсване на прилагането. Всички други находки изчезнаха до края на възстановителния период. Дозата от 36 mg/kg телесно тегло намали наддаването на тегло и причини влошаване на общото състояние. Дозите от 1 и 6 mg/kg обаче не причиниха други отклонения, с изключение на споменатото зачервяване на аурикулите и крайниците. Следователно, за нетоксичната доза за двата пола се приема 6 mg/kg телесно тегло.

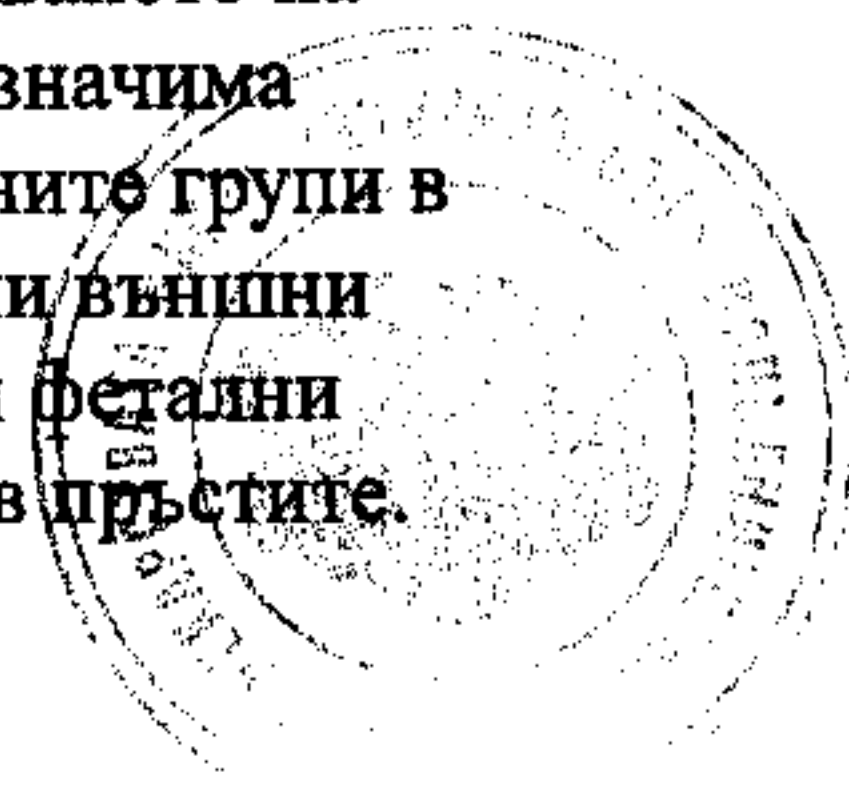
Комбинирани 6 и 12-месечни проучвания са проведени при кучета. 30 кучета, 5 мъжки и 5 женски на група са третирани с felodipine в продължение на 12 месеца. Още 18 кучета, 3 мъжки и 3 женски на група бяха изследвани след 6 месеца третиране. Получаваните дози бяха 0,38, 1,2 и 2,3 mg/kg телесно тегло два пъти дневно. Бяха наблюдавани дозозависими хиперемия на мукозата и тахикардия, като резултат от вазодилатацията. По-голяма склонност към развитие на невъзпалителна хиперплазия на венците, подобна на предизвиканата при третиране с phenytoin и калциевия антагонист nifedipine, показаха мъжките животни.

12-месечно проучване на хроничната токсичност на felodipine се проведе при плъхове. Беше намерено дозозависимо удебеляване на zona glomerulosa на надбъбреците. При женските животни, третирани с 48 mg/kg дневно се намери дилатация и задебеляване на колона.

Токсичност по отношение на репродуктивната функция

Ефектът на перорално приложения felodipine – 0,72, 2,88 и 11,5 mg/kg тегло дневно – на бременни плъхове от 15 гестационен ден до 21 ден на лактационния период беше проучен и анализирани ефектите върху поколението (F0) и постнаталния растеж и развитието на потомството. Не се наблюдаваха значими разлики в телесното тегло и консумацията на храна при малките. По време на бременността, наталният индекс и индексът на жизненост бяха сравними с тези на контролните животни. Нямаше свързани с лекарственото вещество отклонения в някои от постнаталните параметри на следващото поколение (F1) в никоя от опитните групи. Аутопсията не разкри отклонения в главните органи нито при първото (F0), нито при следващото потомство (F1). Приложението на лекарственото вещество не повлия нито копулационния индекс, нито индекса на фертилността на следващото поколение (F1) и техните фетуси (F2).

Ефектът на felodipine върху бременността беше изследван и при нормотензивни новозеландски бели зайци. Felodipine беше прилаган чрез перорална интубация (0,46, 1,15, 2,31 и 4,6 mg/kg телесно тегло) по време на органогенезата. Наблюдаваше се тенденция към забавяне наддаването на тегло и намалена консумация на храна. Нямаше статистически значима разлика в броя на имплантациите или corpora lutea при третираните групи в сравнение с контролите. Нямаше и лекарствено-свързани големи външни или висцерални малформации. Изследването обаче на оцветени фетални скелети с alizarin показа, дозозависимо увеличение на дефекти в пръстите.



Тези дефекти бяха предимно липсващи или намалени по размер дистални фаланги. Най-често беше засегнат IV пръст на задните крайници. Липсващи фаланги бяха наблюдавани при дозите от 2,31 mg/kg и по-високи, а намаление в размера – при всички дози.

При маймуни също бяха наблюдавани аномалии в пръстите. При високи дози (4 mg/kg и повече) беше увеличен ембрионалният леталитет при зайци, а също и преждевременните раждания.

Репродуктивната функция не беше засегната при терапевтични дози.

Мутагенност

Не е наблюдавано доказателство за мутагенен потенциал при проучвания на животни.

Канцерогенност

Бяха проведени проучвания при плъхове и мишки.

Само при мъжките плъхове бяха наблюдавани бенигнени тумори на Лайдиговите клетки. Този вид ефект се дължи на ендокринната активност на felodipine при плъховете.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Лактоза монохидрат

Целулоза микрокристална

Хипромелоза

Повидон

Пропилгалат

Силициев диоксид колоиден безводен

Магнезиев стеарат

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

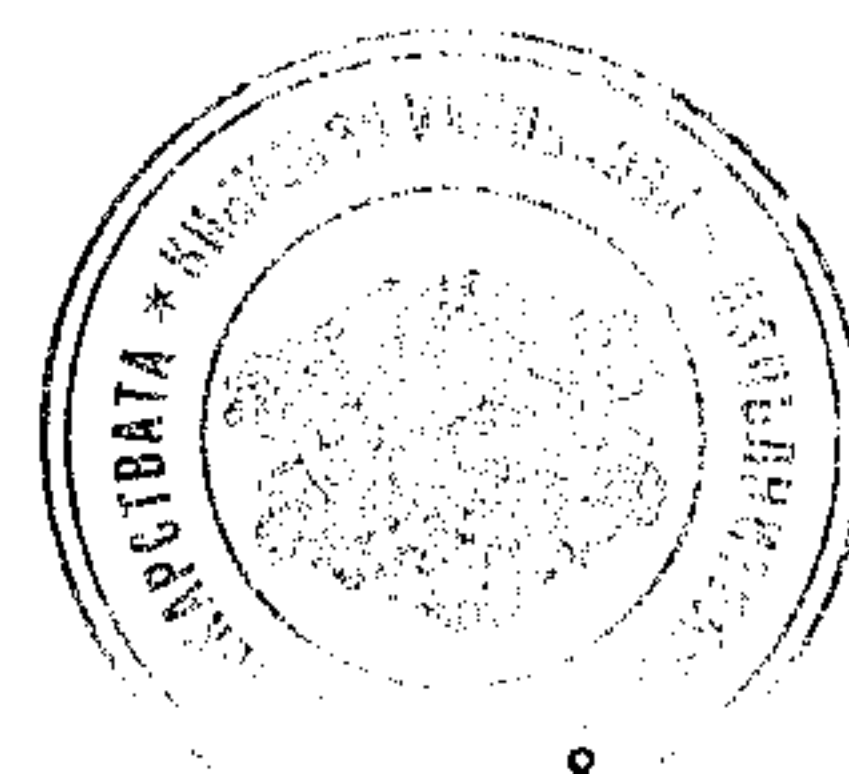
Augonal 5 mg, 10 mg: филмиращата обвивка съдържа: хипромелоза, железен оксид червен E 172, железен оксид жълт E 172, титанов диоксид E 171, талк, пропиленгликол.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

4 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25⁰С.

6.5 Данни за опаковката

3 x 10 филмирани 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: Само по лекарско предписание.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.
УНГАРИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Auronal 2,5 mg: 20030380 / 26.05.2003 г.
Auronal 5 mg: 20030381 / 26.05.2003 г.
Auronal 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.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Септември, 2008 год.

