

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ФЕЛОДИПИН

Регистрационный номер: ЛП-004839
Торговое наименование: Фелодипин
Международное непатентованное наименование: фелодипин
Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Состав на одну таблетку 2,5 мг

Действующее вещество: фелодипин - 2,50 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 97,50 мг; гипромеллоза - 84,00 мг; макрогола стеарат - 2,00 мг; кремния диоксид коллоидный -3,00 мг; магния стеарат - 1,00 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза - 2,90 мг; макрогол - 4000 - 0,70 мг; титана диоксид - 1,40 мг.

Состав на одну таблетку 5 мг

Действующее вещество: фелодипин - 5,00 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 93,00 мг; гипромеллоза - 84,00 мг; макрогола стеарат - 4,00 мг; кремния диоксид коллоидный -3,00 мг; магния стеарат - 1,00 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза - 2,90 мг; макрогол - 4000 - 0,70 мг; титана диоксид - 1,33 мг; краситель железа оксид желтый - 0,07 мг.

Состав на одну таблетку 10 мг

Действующее вещество: фелодипин - 10,00 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 84,00 мг; гипромеллоза - 84,00 мг; макрогола стеарат - 8,00 мг; кремния диоксид коллоидный - 3,00 мг; магния стеарат - 1,00 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза - 2,90 мг; макрогол - 4000 - 0,70 мг; титана диоксид - 1,33 мг; краситель железа оксид красный - 0,07 мг.

Описание

Дозировка 2,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Дозировка 5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до светло-желтого с бежевым оттенком цвета.

Дозировка 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета. На поперечном разрезе таблетки любой дозировки видны ядро почти белого цвета и пленочная оболочка.

Фармакотерапевтическая группа: блокатор «медленных» кальциевых каналов.

Код АТХ: С08СА02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фелодипин - блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), применяемый для лечения артериальной гипертензии и стабильной стенокардии. Фелодипин - производное дигидропиридина, представляет собой рацемическую смесь. Фелодипин снижает артериальное давление (АД) за счет снижения общего периферического сосудистого сопротивления, особенно в артериолах. Проводимость и сократительная способность гладкой мускулатуры сосудов подавляется путем воздействия на кальциевые каналы клеточных мембран. Благодаря высокой селективности в отношении гладкой мускулатуры артериол, фелодипин в терапевтических дозах не оказывает негативного инотропного эффекта на сократимость или проводимость сердца. Фелодипин расслабляет гладкую мускулатуру дыхательных путей. Показано, что фелодипин оказывает незначительное воздействие на моторику желудочно-кишечного тракта. При длительном применении фелодипин не оказывает клинически значимого эффекта на концентрацию липидов в крови. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа при применении фелодипина в течение 6 месяцев не отмечено клинически значимого эффекта на метаболические процессы. Фелодипин можно также назначать пациентам со сниженной функцией левого желудочка, получающим стандартную терапию, и пациентам с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, подагрой или гиперлипидемией.

Антигипертензивный эффект: снижение АД при приеме фелодипина обусловлено уменьшением периферического сосудистого сопротивления. Фелодипин эффективно снижает АД у пациентов с артериальной гипертензией как в положении «лежа», так и в положении «сидя» и «стоя», в состоянии покоя и при физической нагрузке. Поскольку фелодипин не оказывает эффекта на гладкую мускулатуру вен или адренергический вазомоторный контроль, то развитие ортостатической гипотензии не происходит. В начале лечения, в результате снижения АД на фоне приема фелодипина, может наблюдаться временное рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного выброса. Увеличению ЧСС препятствует одновременное с фелодипином применение бета-адреноблокаторов. Действие фелодипина на АД и периферическое сосудистое сопротивление коррелирует с плазменной концентрацией фелодипина. При равновесном состоянии клинический эффект сохраняется между приемом доз и снижение АД сохраняется в течение 24 ч. Лечение фелодипином приводит к регрессии гипертрофии левого желудочка. Фелодипин обладает натрийуретическим и диуретическим эффектом и не обладает калиуретическим эффектом. При приеме фелодипина снижается канальцевая реабсорбция натрия и воды, что объясняет отсутствие задержки солей и жидкости в организме. Фелодипин снижает сосудистое сопротивление в почках и усиливает перфузию почек. Фелодипин не оказывает влияния на скорость клубочковой фильтрации и экскрецию альбумина. Применение фелодипина в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторами, при необходимости - диуретиками, снижает диастолическое АД менее 90 мм рт.ст. у 93% пациентов.

Применение БМКК, производных дигидропиридина в качестве начального курса терапии с последующим добавлением бета-адреноблокаторов, при необходимости, не влияет на показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению со стандартной терапией бета-адреноблокаторами и/или диуретиками.

Для лечения артериальной гипертензии Фелодипин может применяться в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными препаратами, такими как бета-адреноблокаторы, диуретики или ингибиторы АПФ.

Антиишемический эффект: применение фелодипина приводит к улучшению кровоснабжения миокарда за счет дилатации коронарных сосудов. Уменьшение нагрузки на сердце обеспечивается за счет снижения периферического сосудистого сопротивления (снижения нагрузки, преодолваемой сердечной мышцей), что приводит к снижению потребности миокарда в кислороде. Фелодипин снимает спазм коронарных сосудов, улучшает сократительную способность и уменьшает частоту приступов стенокардии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. В начале терапии может наблюдаться временное увеличение ЧСС, купируемое назначением бета-адреноблокаторов. Эффект наступает через 2 ч и длится в течение 24 ч. Для лечения стабильной стенокардии фелодипин может применяться в комбинации с бета-адреноблокаторами или в монотерапии.

Фармакокинетика

Системная биодоступность фелодипина составляет примерно 15% и не зависит от времени приема пищи. Однако скорость абсорбции, но не ее степень, может меняться в зависимости от времени приема пищи, и максимальная концентрация в плазме крови, таким образом, повышается примерно на 65%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3-5 ч. Препарат связывается с белками плазмы крови на 99%. Объем распределения в равновесном состоянии составляет 10 л/кг. Период полувыведения составляет примерно 25 ч, фаза плато достигается примерно в течение 5 дней. Не кумулирует даже при длительном приеме. Общий плазменный клиренс в среднем составляет 1200 мл/мин. Уменьшенный клиренс у пациентов пожилого возраста и у пациентов со

сниженной функцией печени приводит к увеличению концентрации фелодипина в плазме крови. Вместе с тем возрастной признак лишь частично объясняет индивидуальные изменения плазменной концентрации фелодипина. Фелодипин метаболизируется в печени под действием изофермента СYP3A4, все идентифицированные метаболиты не обладают вазодилатирующим эффектом (гемодинамической активностью). Около 70% от принятой дозы выделяется в виде метаболитов с почками, оставшая часть - через кишечник. Менее 0,5% выводятся почками в неизменном виде. При нарушении функции почек плазменная концентрация фелодипина не изменяется, но наблюдается кумуляция неактивных метаболитов. Фелодипин не выводится при гемодиализе.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, такими как бета-адреноблокаторы, диуретики или ингибиторы АПФ).
- Стабильная стенокардия (в монотерапии или в комбинации с бета-адреноблокаторами).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к фелодипину или другим компонентам, входящим в состав препарата.
- Сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- Острый инфаркт миокарда.
- Нестабильная стенокардия.
- Гемодинамически значимый стеноз клапанов сердца.
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

С осторожностью

Аортальный стеноз, митральный стеноз, лабиринтное артериального давления, нарушение функции печени, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, пожилой возраст, артериальная гипотензия (у предрасположенных пациентов может вызвать ишемию миокарда), одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента СYP3A4.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В настоящее время нет достаточных данных о применении фелодипина у беременных. Основываясь на животных данных о нарушении развития плода, фелодипин не должен назначаться во время беременности. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов могут ингибировать сокращения матки при преждевременных родах, вместе с тем недостаточно данных, подтверждающие увеличение продолжительности физиологических родов. Возможен риск развития гипоксии плода при наличии у матери артериальной гипотензии и уменьшении перфузии в матке за счет перераспределения кровотока и периферической вазодилатации. Фелодипин проникает в грудное молоко. При приеме кормящей матерью фелодипина в терапевтических дозах лишь незначительное количество препарата попадает с грудным молоком ребенку. Недостаточный опыт применения фелодипина женщинам в период лактации не исключает риск воздействия препарата на детей, находящихся на грудном вскармливании, в связи с чем, не рекомендуется назначать фелодипин женщинам в период лактации. При необходимости продолжения терапии для достижения клинического эффекта следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутри, принимать утром, запивая водой. Таблетку не делить, не дробить и не разжевывать. Таблетки можно применять натощак или с небольшим количеством пищи с низким содержанием жиров и углеводов.

Артериальная гипертензия

Доза должна подбираться индивидуально. Начальная доза составляет 5 мг один раз в сутки. Обычная поддерживающая доза составляет 5 мг один раз в сутки. При необходимости доза может быть увеличена или к терапии Фелодипином может быть добавлено другое гипотензивное средство (например, бета-адреноблокатор, диуретик или ингибитор АПФ). Редко назначают препарат более 10 мг в сутки. Максимальная суточная доза — 10 мг/сутки.

Стабильная стенокардия

Доза должна подбираться индивидуально. Необходимо начинать лечение с дозы 5 мг один раз в сутки, при необходимости увеличивая дозу до 10 мг один раз в сутки. Может назначаться совместно с бета-адреноблокаторами.

Применение у пожилых пациентов

У пациентов пожилого возраста рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг.

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию препарата в плазме крови. Нет необходимости корректировать схему лечения у пациентов с нарушением функции почек, однако следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени может наблюдаться повышение концентрации фелодипина в плазме крови, поэтому обычно достаточно дозы 2,5 мг (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дети

Опыт применения фелодипина у детей до 18 лет ограничен.

Побочное действие

К наиболее часто встречаемым побочным реакциям при приеме фелодипина относится дозозависимый эффект: отек лодыжек легкой - средней степени тяжести, обусловленный вазодилатирующими свойствами фелодипина, по этой причине примерно 2% пациентов отказываются от приема препарата. В начале терапии или при увеличении дозы могут отмечаться покраснение лица, сопровождающееся «приливами», головная боль, ощущение сердцебиения, головокружение и слабость. Обычно эти реакции носят временный характер и проходят самостоятельно. Имеются отдельные сообщения о нарушении сна, однако связь с приемом фелодипина не установлена. Сообщалось о случаях гиперплазии слизистой языка и десен после приема фелодипина у пациентов с выраженным гингивитом/пародонтитом. Для избежания данного побочного эффекта или уменьшения его проявления рекомендуется проводить тщательную гигиену полости рта. Считается, что гипергликемия возникает на фоне приема группы БМКК, однако на фоне приема фелодипина гипергликемия отмечалась только в отдельных случаях. Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *часто* (≥1/100); *нечасто* (>1/1000 и <1/100); *редко* (≥1/10000, <1/1000); *очень редко* (<1/10000).

Органы и системы органов	Часто (≥1/100)	Нечасто (>1/1000 и <1/100)	Редко (≥1/10000, <1/1000)	Очень редко (<1/10000)
Нарушения со стороны иммунной системы				реакции повышенной чувствительности

Нарушения со стороны эндокринной системы				гипергликемия
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	парестезия, головокружение	обморок	
Нарушения со стороны сердца		тахикардия, ощущение сердцебиения,		экстрасистолия
Нарушения со стороны сосудов	покраснение лица, сопровождающееся «приливами», отек лодыжек	выраженное снижение АД, сопровождающееся тахикардией, которая у чувствительных пациентов может вызвать обострение течения стенокардии		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		тошнота, абдоминальная боль	рвота	гиперплазия слизистой языка и десен, гингивит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				повышение активности «печеночных» ферментов в сыворотке крови
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		экзантема, кожный зуд	крапивница	фоточувствительность, ангионевротический отек в виде отека губ или языка
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			артралгия, миалгия	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				ущащенное мочеиспускание
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы			импотенция/сексуальная дисфункция	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		повышенная утомляемость		лихорадка

Не установлено причинно-следственной связи следующих побочных эффектов с приемом препарата:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия;

Нарушения психики: депрессия, бессонница, тревожные расстройства, нервозность, сонливость, раздражительность;

Нарушения со стороны органа зрения: зрительные расстройства;

Нарушения со стороны сердца: инфаркт миокарда, стенокардия, аритмия;

Нарушения со стороны сосудов: артериальная гипотензия, синкопе;

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: фарингит, одышка, бронхит, грипп, синусит, носовое кровотечение;

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, сухость во рту, метеоризм;

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: эритема, кровоподтёки, лейкоцитокластический васкулит;

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия, боль в спине, мышечные боли, миалгия, боли в верхних и нижних конечностях;

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: полиурия, дизурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: гинекомастия;

Общие расстройства и нарушения в месте введения: боль в груди, отек лица, гриппоподобный синдром.

Передозировка

Токсичность

10 мг фелодипина у 2-х летнего ребенка вызвало незначительную интоксикацию. 150-200 мг фелодипина у 17-ти летнего пациента и 250 мг у взрослого пациента вызвало интоксикацию от незначительной степени до умеренной. Вероятно, фелодипин оказывает более значимый эффект на периферическое кровообращение, чем на сердце по сравнению с другими препаратами данной терапевтической группы.

Симптомы

При передозировке симптомы интоксикации проявляются через 12-16 часов после приема препарата, тяжелые симптомы могут возникать и через несколько дней после приема. Могут отмечаться следующие симптомы: брадикардия (иногда тахикардия), выраженное снижение АД, атриовентрикулярная (AV) блокада I-III степени, желудочковая экстрасистолия, предсердно-желудочковая диссоциация, асистолия, фибрилляция желудочков; головная боль, головокружение, нарушение сознания (или кома), судороги; одышка, отёк лёгких (не кардиогенный) и апноэ; у взрослых возможно развитие респираторного дистресс-синдрома; ацидоз, гипокальциемия, гипергликемия, возможно гипокальциемия; покраснение лица, сопровождающееся «приливами», гипотермия; тошнота и рвота. При передозировке наибольший риск представляют симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы.

Лечение

Назначение активированного угля, в случае необходимости промывание желудка, в ряде случаев эффективно даже на поздней стадии интоксикации. Специфический антидот-препараты кальция.

Важно!

Атропин (0,25-0,5 мг в/в для взрослых, 10-20 мг/кг для детей) должен быть назначен до промывания желудка (из-за риска стимулирования блуждающего нерва). Контроль ЭКГ. При необходимости обеспечить проходимость дыхательных путей и адекватную вентиляцию лёгких. Показана коррекция кислотно-основного состояния и электролитов сыворотки крови. В случае

брадикардии и AV блокады назначают атропин 0,5-1 мг в/в взрослым (20-50 мг/кг детям), при необходимости повторяют введение, или первоначально вводят изопrenalин 0,05-0,1 мг/кг/мин. При острой интоксикации на ранней стадии может понадобиться постановка искусственного водителя ритма. Выраженное снижение АД корректируют в/в введением жидкости, взрослым в/в вводят раствор кальция глюконата (9 мг Са/мл) 20-30 мл в течение 5 минут или в виде инфузии (3-5 мг Са/кг детям), при необходимости повторяют введение в той же дозе. При необходимости инфузионно вводят эпинефрин (адреналин) или допамин. При остановке сердца вследствие передозировки могут понадобиться реанимационные мероприятия в течение нескольких часов. При судорогах назначают диазепам. Проводится другое симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фелодипин является субстратом для изофермента СYP3A4. Препараты, индуцирующие или ингибирующие изофермент СYP3A4, оказывают значительное влияние на концентрацию фелодипина в плазме крови. *Препараты, индуцирующие систему* изоферментов *цитохрома P450:* фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал и рифампицин, а также препараты Зверобоя продырявленного усиливают метаболизм фелодипина за счёт индукции системы изоферментов цитохрома P450. Совместное применение фенитоина, карбамазепина, фенobarбитала и рифампицина приводит к снижению значений площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 93% и максимальной концентрации (C_{max}) фелодипина на 82%. Следует избегать совместного назначения с индукторами изофермента СYP3A4.

Препараты, инеубирующие систему изоферментов *цитохрома P450:* противогрибковые препараты азолового ряда (итраконазол, кетоконазол), макролидные антибиотики (например, эритромицин) и ингибиторы ВИЧ-протеаз являются ингибиторами изофермента СYP3A4. При совместном назначении итраконазола C_{max} фелодипина увеличивается в 8 раз, AUC в 6 раз. При совместном назначении эритромицина C_{max} и AUC фелодипина увеличивается приблизительно в 2,5 раза. Следует избегать совместного назначения фелодипина и ингибиторов изофермента СYP3A4. Сок грейпфрута ингибирует изофермент СYP3A4. Применение фелодипина с грейпфрутовым соком увеличивает C_{max} и AUC фелодипина приблизительно в 2 раза. Следует избегать одновременного применения.

Такролимус: фелодипин может вызвать увеличение концентрации такролимуса в плазме крови. При одновременном применении рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в сыворотке крови, может потребоваться коррекция дозы такролимуса.

Циклоспори: при совместном назначении циклоспорина и фелодипина C_{max} фелодипина увеличивается на 150%, AUC увеличивается на 60%. Однако, воздействие фелодипина на фармакокинетические показатели циклоспорина минимально.

Циметидин: совместное применение циметидина и фелодипина приводит к увеличению C_{max} и AUC фелодипина на 55%.

Особые указания

Требуется соблюдать особую осторожность при следующих состояниях: аортальный стеноз, нарушение функции печени, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, артериальная гипотензия, которая у предрасположенных пациентов может вызывать ишемию миокарда.

Эффективность и безопасность применения фелодипина в лечении гипертонических кризов изучены недостаточно.

Фелодипин может вызвать значительное снижение артериального давления с последующим развитием тахикардии. Это может привести к ишемии миокарда у предрасположенных пациентов.

Совместное применение препаратов, индуцирующих изофермент СYP3A4, приводит к значительному уменьшению концентрации фелодипина в плазме крови и недостаточному терапевтическому эффекту от приема препарата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Следует избегать совместного назначения таких препаратов. Одновременное применение препаратов, ингибирующих изофермент СYP3A4, приводит к значительному увеличению концентрации фелодипина в плазме крови, в связи с чем, следует избегать таких комбинаций. Следует избегать приема препарата с грейпфрутовым соком из-за значительного увеличения концентрации фелодипина в плазме крови. Фелодипин метаболизируется в печени, поэтому у пациентов с нарушением функции печени может наблюдаться увеличение концентрации фелодипина в плазме крови. В связи с этим у пациентов с нарушением функции печени фелодипин следует применять с осторожностью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При управлении транспортными средствами или другими механизмами, требующими повышенного внимания, следует учитывать возможность развития головокружения и слабости на фоне приема препарата. В начале терапии или в период увеличения дозы пациентам следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.

По 10, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50, 60 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-вернуть» или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.
Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «Озон»

Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11.

Адрес производства, в том числе для переписки и приема претензий: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.
Тел./факс: 8(84862) 29003.
Тел. сот.: +79874599991, +79874599992.

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

www.ozonpharm.ru