

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Felogamma® 2,5 retard; Retardtabletten

Felogamma® 5 retard; Retardtabletten

Felogamma® 10 retard; Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

Felogamma® 2,5 retard: 1 Retardtablette enthält 2,5 mg Felodipin

Felogamma® 5 retard: 1 Retardtablette enthält 5 mg Felodipin

Felogamma® 10 retard: 1 Retardtablette enthält 10 mg Felodipin

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung der essenziellen 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 *Felogamma® 2,5 retard* oder 1 Retardtablette *Felogamma® 5 retard*). Insbesondere bei älteren Patienten empfiehlt es sich, die Therapie einschleichend mit 2,5 mg Felodipin (entsprechend 1 Retardtablette *Felogamma® 2,5 retard*) zu beginnen.

Die Dosis kann auf 1 mal täglich 10 mg Felodipin (entsprechend 2 Retardtabletten *Felogamma® 5 retard* oder 1 Retardtablette *Felogamma® 10 retard*) 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.

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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 Abschnitt 5.2).

Kinder

Bei Kindern sollte Felodipin nicht angewendet werden, da die Sicherheit und

Wirksamkeit in dieser Population nicht nachgewiesen wurde.

Die Retardtabletten sollten mit etwas Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser, kein Grapefruitsaft!) eingenommen werden.

Sie sollen ganz geschluckt und weder zerkaugt noch geteilt werden.

Sie können auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden. Eine fettreiche Mahlzeit sollte jedoch vermieden werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Felodipin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schlaganfall innerhalb des letzten halben Jahres
- Herz-Kreislauf-Schock
- höhergradiger Aortenklappen- oder Mitralklappenstenose
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie
- instabiler Angina pectoris
- akutem Myokardinfarkt (innerhalb von 8 Wochen)
- atrioventrikuläre Überleitungsstörungen 2. oder 3. Grades
- schweren Leberfunktionsstörungen
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min, Kreatinin > 1,8 mg/dl)
- Schwangerschaft

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 Abschnitt 5.1).

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder

Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Felogamma® retard* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen den vorliegenden Arzneimitteln und anderen Arzneimitteln sind zu beachten:

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die das Cytochrom-P-450-Isoenzym 3A4 der Leber hemmen (z. B. Cimetidin, Erythromycin, Itraconazol oder Ketoconazol) 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-P-450-System) zu niedrigen Plasmaspiegeln führen (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate, Rifampicin), machen eine Dosiserhöhung von Felodipin erforderlich.

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

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

Felodipin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da Tierversuche Hinweise auf Fruchtschädigungen ergeben haben (siehe Abschnitt 5.3).

Vor Beginn einer Behandlung mit Felodipin muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, während der Therapie muss eine sichere Kontrazeption praktiziert werden.

Der Übergang von Felodipin in die Muttermilch wurde bei drei stillenden Frauen gezeigt. Bei Einnahme therapeutischer Dosen von Felodipin durch die stillende Mutter nimmt demnach 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 *Felogamma® retard* in der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel 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 Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich: ($> 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten: ($< 1/10.000$)

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, Müdigkeit.
Selten: Synkope.
Sehr selten: Unruhe.

Erkrankungen des Ohrs und des Innenohrs:

Sehr selten: Tinnitus.

Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie.
Selten: hypotone Kreislaufreaktionen.
Sehr selten: Herzinfarkt.
Besonders zu Beginn der Behandlung können Angina-pectoris-Anfälle auftreten bzw. kann es bei Patienten mit bestehender Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad kommen.

Gefäße:

Sehr selten: leukozytoklastische Vaskulitis.

Respiratorische Funktionsstörungen:

Sehr selten: Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen.
Selten: Erbrechen.
Sehr selten: Diarrhoe, Obstipation.

Leber und der Galle:

Sehr selten: erhöhte Transaminasenspiegel.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellengewebes:

Häufig: Flush, besonders bei Behandlungsbeginn, bei Dosiserhöhung oder bei der Verabreichung hoher Dosen. Im Allgemeinen lassen diese Wirkungen bei andauernder Behandlung nach.
Gelegentlich: Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Exanthem.
Selten: Urtikaria.
Sehr selten: Photosensibilität, exfoliative Dermatitis, Gingivahyperplasie und Gingivitis (die Gingivitis kann durch sorgfältige Mund-

hygiene verhindert oder rückgängig gemacht werden).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Selten: Myalgie, Muskelzittern, Arthralgie.

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege:

Sehr selten: Pollakisurie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten: Erektionsstörungen.
Sehr selten: Gynäkomastie, Menorrhagie.

Allgemeine Störungen

Häufig: periphere Ödeme. Das Ausmaß der Knöchelschwellung ist dosisabhängig. Sie bilden sich spätestens nach Absetzen des Arzneimittels spontan zurück.
Sehr selten: Angioödem, Fieber, Gewichtszunahme, Schweißausbrüche.

Nach plötzlichem Absetzen von Felodipin kann es zu einem hypertensiven Notfall kommen.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Maßnahmen

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. Glukoselösung, isotonischer Natriumchloridlösung oder Dextranlösung. Sympathomimetika mit ausgeprägtem Effekt auf Alpha-1-Rezeptoren können zusätzlich verabreicht werden. Felodipin ist nur zu einem minimalen Ausmaß dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 1,4-Dihydropyridin-Derivat/ Calciumantagonist
ATC-Code: C08CA02

Felodipin, ein vaseselektiver Kalziumantagonist 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 Beta-rezeptorenblockern, Diuretika oder ACE-Hemmern eingesetzt 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

Felodipin wird nach oraler Gabe schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Blutplasma-spiegel (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 besteht im therapeutischen Dosisbereich eine lineare Beziehung.

Felodipin wird zu 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 extravasculären Gewebe verteilt. 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 Metaboliten 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 Metaboliten 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 Verstoffwechselung 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.

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

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

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

Ab einer Dosis von 4 mg/kg/Tag kam es bei Kaninchen zu einer Erhöhung der Embryonalletalität 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/Tag eine verlängerte Tragzeit, Dystokie und infolgedessen eine erhöhte Zahl von Totgeburten bzw. Neugeborenensterblichkeit beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Povidon K25, Propylgallat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Talkum, Propylenglycol, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7

71034 Böblingen
Telefon: 07031/6204-0
Telefax: 07031/6204-31
e-mail: info@woerwagpharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Felogamma® 2,5 retard: 49004.00.00

Felogamma® 5 retard: 51530.00.00

Felogamma® 10 retard: 51530.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

Felogamma® 2,5 retard: 21.09.2001

Felogamma® 5 retard: 18.10.2001

Felogamma® 10 retard: 08.10.2001

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt