

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Плендил 5 mg таблетки с удължено освобождаване

Plendil 5 mg prolonged-release tablets

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ	
Кратка характеристика на продукта - Приложение I	
Към Рег. №	9900022
Разрешение №	B6/MK/MK-57881
Съставител №	14. 06. 2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg фелодипин.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа лактоза 28 mg и 5 mg макрогол глицерол хидроксистеарат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Таблетката от 5 mg е розова, кръгла, двойно-изпъкнала, гравирана с „A/Fm” от едната страна и „5” от другата страна, с диаметър 9 mm.

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 се започне с 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.

Популация в старческа възраст

Трябва да се има предвид начално лечение с най-ниската налична 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-ниска доза (вж. точка 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

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 приемане на лека храна, бедна на мазнини или въглехидрати.

4.3 Противопоказания

- Бременност.
- Свръхчувствителност към фелодипин или някое от помощните вещества, описани в точка 6.1.
- 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-подчертан отговор (вж. точка 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. точка 4.5).

Плендил съдържа лактоза. Пациентите с рядка наследствена непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или с глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

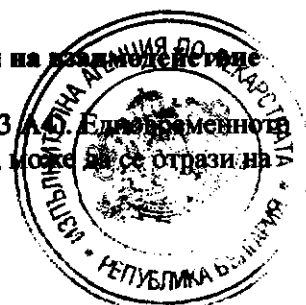
Плендил съдържа рициново масло, което може да предизвика стомашно неразположение и диария.

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

Съдържание на натрий: Плендил съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, така че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фелодипин се метаболизира в черния дроб от цитохром P450 3A4 (CYP3 A4). Едновременното приложение на вещества, които повлияват ензимната система CYP3 A4, може да се отрази на плазмените концентрации на фелодипин.



Ензимни взаимодействия

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

Взаимодействия, водещи до повишена плазмена концентрация на фелодипин

Доказано е, че инхибиторите на ензимите CYP3 A4 предизвикат 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 CYP3 A4 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 CYP3 A4.

При клинично значими нежелани събития, дължащи се на повишена експозиция на фелодипин при комбинирането му с мощни инхибитори на CYP3 A4, трябва да се има предвид коригиране на дозата на фелодипин и/или преустановяване на инхибитора на CYP3 A4.

Примери:

- циметидин;
- еритромицин;
- итраконазол;
- кетоназол;
- 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

Ензимните индуктори на системата на цитохром P450 3A4 са показали, че 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 CYP3 A4.

При липса на ефикасност поради намалена експозиция на фелодипин при комбинирането му с мощни индуктори на CYP3 A4, трябва да се има предвид коригиране на дозата на фелодипин и/или преустановяване на индуктора на CYP3 A4.

Примери:

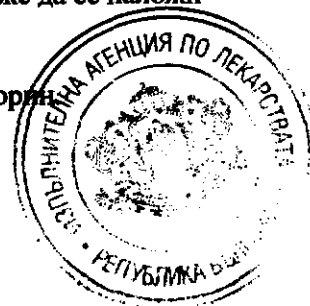
- фенитоин;
- карбамазепин;
- рифампицин;
- барбитурати;
- ефавиренц;
- невирапин;
- *Hypericum perforatum* (жълт кантарион).

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 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 фелодипина по отношение на фертилитета при пациенти. В едно неклинично проучване на репродукцията при плъхове (вж. точка 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, замаяване или умора, тяхната способност за реакция също може да бъде засегната. Препоръчва се предпазливост, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Фелодипин може да предизвика зачервяване на кожата, главоболие, сърцебиене, замаяване и умора. Повечето от тези нежеланите 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 $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$

Много редки $< 1/10\,000$



Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

Система орган клас	Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести Нечести	Главоболие Замайване, парестезия
<i>Сърдечни нарушения</i>	Нечести	Тахикардия, сърцебиене
<i>Съдови нарушения</i>	Чести Нечести Редки	Зачервяване на кожата Хипотония Синкоп
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Нечести Редки Много редки	Гадене, коремна болка Повръщане Хиперплазия на венците, гингивит
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	Много редки	Повишени чернодробни ензими
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Нечести Редки Много редки	Обрив, сърбеж Уртикария 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 Нечести Много редки	Периферен оток Умора Реакции на свръхчувствителност, например 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 до:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране**Симптоми**

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

Поведение

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

Ако се развие тежка хипотония, трябва да се започне симптоматично лечение.



Пациентът трябва да се сложи да легне по гръб с повдигнати крака. При съпътстваща брадикардия трябва да се приложи атропин 0,5-1 mg интравенозно. Ако това не е достатъчно, трябва да се увеличи плазмения обем чрез инфузия, например на глюкоза, физиологичен разтвор или декстран. Ако гореспоменатите мерки не са достатъчни, може да се приложат симпатомиметични лекарствени продукти с преобладаващ ефект върху α_1 -адренорецепторите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: блокери на калциевите канали, производни на дихидропиридините; АТС код: C08CA02

Механизъм на действие

Фелодипин е съдово селективен калциев антагонист, който понижава артериалното налягане чрез намаляване на резистентността на кръвоносните съдове. Поради високата степен на селективност към гладката мускулатура на артериолите, фелодипин в терапевтични дози няма директен 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 степени на хипертония. Той може да се използва като монотерапия или в комбинация с други антихипертензивни лекарства, например, β -адренорецепторни блокери, диуретици или АСЕ-инхибитори, за постигане на по-голям антихипертензивен ефект. Фелодипин намалява както систоличното, така и диастоличното кръвно налягане и може да се използва при изолирана систолична хипертония.

Фелодипин притежава антистенокарден и ангишемичен ефект 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 вазоспазм. Намалението на системното кръвно налягане, предизвикано от фелодипин, води до намаление на левокамерното следнатоварване и на нуждите на миокарда от кислород.

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 β -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 доста 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 атрио-вентрикуларната проводимост или рефрактерност.

Антихипертензивното лечение с фелодипин е свързано със значима регресия на налична 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 резистентността 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 кръвно налягане ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg и ≤ 80 mmHg и постигнатото кръвно 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 (граница 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 SBP и DBP до 139 и 83 mmHg, съответно.

Според клиничното изпитване STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2/Шведско клинично изпитване при стари пациенти с хипертония-2), проведено при 6 614 пациенти на възраст 70-84 години, дихидропиридиновите калциеви антагонисти (фелодипин и израдипин) са показали същия профилактичен ефект върху сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост 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. точка 4.2).

Дългосрочните ефекти на фелодипин върху растежа, пубертетното и общото развитие не са проучени. Дългосрочната ефикасност на антихипертензивната терапия като терапия в детската възраст за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост 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 абсорбират напълно в стомашно-чревния тракт. Системната наличност на фелодипин е приблизително 15% и тя не зависи от дозата в терапевтичните дозови граници. Таблетките с удължено освобождаване имат удължена фаза на абсорбция на фелодипин. Това води до постигнати



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

Фелодипин се свързва с плазмените протеини в приблизително 99%. Той се свързва предимно с фракцията на албумина. Обемът на разпределение в стационарно състояние е 10 l/kg.

Биотрансформация

Фелодипин се метаболизира в голяма степен в черния дроб от цитохром P450 3A4 (CYP3 A4) и всички идентифицирани метаболити са неактивни. Фелодипин е лекарствен продукт с висок клирънс, като средният клирънс от кръвта е 1 200 ml/min. Няма значимо кумулиране по време на продължително лечение.

Пациентите в старческа възраст и пациентите с намалена чернодробна функция имат общо взето по-високи плазмени концентрации на фелодипин от 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 репродуктивна 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 давани 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 по време на ранното фетално развитие (преди ден 15 на бременността). В едно проучване на репродукцията при маймуни се установява абнормна позиция на дисталната(ите) фаланга(и).

Няма други предклинични находки, които да предизвикват 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 експозиция на фелодипин *in utero*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хидроксипропил целулоза

Хипромелоза 50 mPa·s

Хипромелоза 10 000 mPa·s

Лактоза, безводна

Макрогол глицерол хидроксистеарат

Микrokристална целулоза

Пропилгалат

Натриев алуминиев силикат

Натриев стеарилфумарат

Обвивка

Карнаубски восък

Железен оксид, жълт (E172)

Хипромелоза 6 mPa·s

Полиетилен гликол 6 000

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Таблетки с удължено освобождаване 5 mg (блистер и бутилка): 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този медицински продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност със стандартна капачка от полипропилен PVC/PVDC/Алуминиев блистер

Таблетки с удължено освобождаване 5 mg

Блистер

14 таблетки (календарен блистер)

20 таблетки (блистер)

28 таблетки (календарен блистер)

30 таблетки (блистер)

50 таблетки (еднодозова опаковка)

90 таблетки (блистер)

98 таблетки (календарен блистер)

100 таблетки (блистер)

Пластмасова бутилка

30 таблетки (бутилка)



100 таблетки (бутилка)
500 таблетки (бутилка за разпределяне на дозата)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9900022

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

Дата на първо разрешаване: 12 януари 1999 г.
Дата на последно подновяване: 11 януари 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна агенция по лекарствата <http://www.bda.bg>.

