

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 12732/3-04-2016	
652/14.03.06	<i>Мерц</i>

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Plendil 5 mg extended-release tablets  
Пленил 5 mg таблетки с удължено освобождаване

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

*Една таблетка с удължено освобождаване съдържа: Felodipine 5 mg*  
За помощни вещества виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване

Plendil 5 mg таблетки: розови, кръгли, биконвексни, с гравирани надпис A/Fm от едната страна и 5 от другата, с диаметър 9 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Хипертония  
Стабилна стенокардия

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките с удължено освобождаване се приемат един път на ден, за предпочитане сутрин. Те имат 24-часово действие. Таблетките трябва да се приемат с вода, но не бива да се дъвчат или да се чупят. Таблетките с удължено освобождаване трябва да се приемат на гладно или след прием на лека храна, бедна на мазнини и въглехидрати.

#### Хипертония

Дозите се определят индивидуално. Лечението трябва да започне с 5 mg веднъж дневно. Ако е необходимо дозата може да се увеличи или да се добави друг медикамент за лечение на хипертония. При някои групи пациенти, например тези в напреднала възраст или при увредена чернодробна функция, дозата от 2.5 mg сутрин е достатъчна. Обикновено не се налага приемане на доза над 10 mg на ден.

#### Ангина пекторис

Дозите се определят индивидуално. Лечението трябва да започне с 5 mg веднъж дневно, като ако е необходимо дозата може да се увеличи до 10 mg веднъж дневно. Пленил може да се комбинира с бета-блокери.



### **Нарушена бъбречна функция**

Нарушената бъбречна функция не повлиява плазмените концентрации на фелодипин. Не е необходимо коригиране на дозата. Плендил трябва да се употребява с внимание при пациенти със силно нарушена бъбречна функция (виж Раздел 4.4 и 5.2)

### **Деца**

Опитът при лечение на деца с фелодипин е ограничен.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към фелодипин или към някои от помощните вещества.

Некомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Остър инфаркт на миокарда.

Нестабилна стенокардия.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Аортна стеноза, увредена чернодробна функция, тежка бъбречна недостатъчност (гломерулна филтрация < 30 мл/мин), сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт. Хипотония, която би могла да доведе до миокардна исхемия при чувствителни пациенти.

Едновременното приложение на медикаменти, които индуцират СYP 3A4, води до значимо намаляване на нивата на фелодипин и опасност от липса на ефект от лечението с Плендил (виж 4.5 Взаимодействия). Подобни комбинации трябва да бъдат избягвани.

Едновременното приложение на медикаменти, които инхибират СYP 3A4, води до значително повишаване на нивата на фелодипин (виж 4.5 Взаимодействия). Подобни комбинации трябва да бъдат избягвани.

Едновременният прием на сок от грейпфрут води до значително повишаване на нивата на фелодипин (виж 4.5 Взаимодействия). Подобна комбинация трябва да бъде избягвана.

### **4.5 Взаимодействие с други медикаменти и други форми на взаимодействие**

Фелодипин е СYP 3A4 субстрат. Лекарствата, които потискат или индуцират СYP 3A4 до голяма степен повлияват плазмените концентрации на фелодипин.

*Лекарства индуциращи Цитохром P450:* Лекарства, които повишават метаболизма на фелодипин посредством индуциране на P450 са например карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и рифампицин, както и St. John's wort (жълт кантарион). При съпътстващо приемане на карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал, AUC на фелодипин се понижава с 93%, а Стах с 82%. Комбинацията със лекарства, които индуцират СYP 3A4 трябва да се избягва.



*Цитохром Р450 инхибитори:* Лекарства, които са потенциални СYP 3A4 инхибитори са азолови антимиотици (итраконазол, кетоконазол), макролидни антибиотици (еритромицин) и HIV-протеазни инхибитори. При съпътстващо лечение с итраконазол фелодипин  $C_{max}$  се повишава 8 пъти и AUC 6 пъти. При съпътстващ прием на еритромицин фелодипин  $C_{max}$  и AUC се повишава приблизително 2.5 пъти. Комбинацията с потенциални СYP 3A4 инхибитори трябва да се избягва.

Сокът на грейпфрут инхибира СYP 3A4. Приемът на фелодипин в комбинация със сок от грейпфрут повишава  $C_{max}$  и AUC на фелодипин приблизително два пъти. Тази комбинация трябва да се избягва.

*Такролимус:* Фелодипин може да повиши серумните концентрации на такролимус. При едновременно приложение на двата медикамента трябва да се провежда мониториране на серумните концентрации на такролимус и може да се наложи промяна в дозата на последния.

*Циклоспорин:* Едновременния прием на фелодипин и циклоспорин увеличава плазмените концентрации на фелодипин със 150% и AUC със 60%. Все пак ефектът на фелодипин върху фармакокинетиката на циклоспорин е ограничен.

*Циметидин:* При съпътстващо лечение със циметидин и фелодипин  $C_{max}$  и AUC се повишават приблизително 55%.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### *Бременност*

Не разполагаме с достатъчно данни за лечение с Плендил по време на бременност. Плендил не трябва да се прилага по време на бременност, тъй като проучванията при животни (виж раздел 5.5) показват наличието на тератогенен ефект. Калциевите антагонисти могат да инхибират преждевременните концентрации на матката, но няма дефинитивни доказателства, че тези медикаменти водят до забавяне на раждането при доносена бременност. При бременни с хипотония съществува риск за развитие на фетална хипоксия и намаляване на маточния кръвоток поради преразпределение на кръвта във връзка с периферна вазодилатация.

##### *Кърмене*

Фелодипин се екскретира с кърмата. При приложение на фелодипин в терапевтични дози с кърмата се екскретират малки количества от медикамента, които биха могли да се предадат и на кърмачето. Няма достатъчно данни за оценка на рисковете за кърмачето при приложение на фелодипин по време на лактация. Поради това, Плендил не бива да се прилага по време на лактация. В случаите, когато очакваната полза от лечението надхвърля потенциалните рискове, трябва да се обмисли спиране на кърменето.

#### **4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа на машини**



Тъй като по време на лечение с Плендил може да се наблюдава замайване/виене на свят, ползата от лечението трябва да се преоцени в случаите, когато е необходимо повишено внимание от страна на пациента, например при шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честата нежелана реакция е зависещ от дозата лек до умерен оток на глезените, резултат от прекапилярна вазодилатация. Опитът от клиничните изпитвания показва, че лечението на 2% от пациентите е прекратено поради оток на глезените.

Зачервяване, главоболие, сърцебиене, замайване и умора могат да възникнат при инициране на лечението или след завишаване на дозата. Тези нежелани реакции обикновено са преходни.

Наблюдавани са редки случаи на обърканост и нарушен сън, но не е установена сигурна каузална връзка с лечението с фелодипин.

При пациенти с проявен гингивит/периодонтит се наблюдава лека хиперплазия на венците. Това увеличение може да бъде предотвратено чрез старателна грижа за зъбите.

Хипергликемията е нежелана реакция на тази група лекарства, но при приема на фелодипин са регистрирани само няколко подобни случая.

Честота/ Орган	Чести ( $\geq 1/100$ )	Не чести ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Много редки ( $< 1/10\ 000$ )
Общи		Умора		Треска
Сърдечно-съдови	Зачервяване с усещане за затопляне, оток на глезените	Сърцебиене, тахикардия		Екстрасистоли, хипотония с тахикардия, което може да влоши състоянието на пациенти с ангина пекторис, васкулит на левкоцитите
Ендокринни жлези				Хипергликемия
Гастроинтестинален тракт		Гадене, коремни болки	Повръщане	Хиперплазия на венците, гингивит
Кожа		Екзантема, пруритус	Уртикария	Фотосензитивност, ангиоедема с подуване на устните или езика
Реакции на имунната система				Реакции на свръхчувствителност



Черен дроб				Повишени чернодробни ензими
Мускулоскелетна система			Артралгия, миалгия	
Неврологични	Главоболие	Парестезия, замайване	Синкоп в следствие на хипотония	
Психиатрични			Импотентност/ сексуална дисфункция	
Урогенитални				Полакиурия

#### 4.9 Предозиране

**Токсичност:** Приемът на 10 мг фелодипин при 2 годишно дете е довел до лека интоксикация с медикамента. Приемът на 150-200 мг от 17 годишен пациент и на 250 мг от възрастен пациент са довели от лека до умерено тежка интоксикация. В сравнение с другите медикаменти от този клас фелодипин вероятно има по-изразен ефект върху периферната циркулация, отколкото върху сърцето.

**Симптоми:** Симптоми на интоксикация с таблетките с удължено освобождаване могат да се развият след период от 12-16 ч. и тежко изразена симптоматика може да се наблюдава няколко дни след приема. Най-голям риск крият ефектите на медикамента върху циркулацията: брадикардия (в някои случаи тахикардия), AV - блок I-III степен, AV -дисоциация, камерна екстрасистолия, камерно мъждене, асистолия. Замайване/виене на свят, главоболие, промени в съзнанието, кома, спазми. Диспнея, белодробен оток (некардиогенен) и апнея. Възможно е развитие на ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome, остър респираторен дистрес синдром у възрастни). Ацидоза, хипокалиемия, хипергликемия, възможно развитие на хипокалциемия. Зачервяване на лицето (флъш), хипотермия. Гадене и повръщане.

**Поведение:** Приложение на активен въглен, стомашна промивка при необходимост, в някои случаи дори и късно след експозицията. Внимание: Атропин (0.25-0.5 мг интравенозно при възрастни, 10-20 мкг/кг при деца) трябва да се прилага преди извършването на стомашна промивка (поради риск от вагусова стимулация). ЕКГ мониториране. Асистирана/апаратна вентилация при широк кръг показания. Корекция на нарушенията в алкално-киселинното равновесие и електролитните нарушения. При поява на брадикардия и AV -блок: Атропин 0.5-1.0 мг интравенозно при възрастни (20-50 мкг/кг при деца), като дозата може да се повтори, или изопреналин в начална доза 0.05-0.1 мкг/кг/мин. При тежките случаи е показано ранно използване на пейс-мейкър. При хипотония: интравенозни вливания, калциев глюбионат (9 мг Са/мл), 20 (-30 мл) интравенозно за 5 минути при възрастни (3-5 mg Са/кг при деца) начална доза и повторно приложение при необходимост или



приложение под формата на инфузия. Адреналин или допамин при необходимост. В тежките случаи може да се приложи глюкагон. При циркулаторен арест може да се наложи многократно приложение на кардиопулмонална ресусцитация за период от няколко часа. При поява на гърчове е показано приложение на диазепам. В останалите случаи – симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Калциев антагонист АТС код: C08C A02

Фелодипин (Плендил) е вазоселективен калциев антагонист, показан за лечение на артериална хипертония и стабилна стенокардия. Активната субстанция на Плендил, фелодипин, представлява дихидропиридинов дериват. Фелодипин е рацемат.

Ефектите на фелодипин се обуславят от намаляване на периферното съдово съпротивление и най-вече на дилатация на резистентните артериални съдове. Медикаментът инхибира електрическата и контрактилната активност на съдовите гладкомускулни клетки посредством блокиране на калциевите канали в клетъчните мембрани.

Фелодипин действа избирателно върху гладкомускулните клетки в резистентните артериални съдове и поради това, в терапевтични дози, медикаментът не притежава негативен кардиоинотропен ефект и не повлиява в клинично значима степен електрофизиологията на сърцето.

Фелодипин релаксира гладката мускулатура на въздухоносните пътища. Клиничният опит с медикамента показва, че фелодипин не повлиява моториката на стомашно-чревния тракт в значима степен. Проучванията върху продължителното лечение с фелодипин не показват значимо повлияване на липидния профил или на метаболитния контрол (HbA1c) при пациенти със захарен диабет тип 2 по време на шест-месечния период на лечение.

Фелодипин може да се прилага и при пациенти с левокамерна недостатъчност на конвенционално лечение, както и при пациенти с бронхиална астма, захарен диабет, подагра или хиперлипидемия.

*Антихипертензивен ефект:* Фелодипин осъществява своя антихипертензивен ефект посредством намаляване на периферното съдово съпротивление. Приложението на Плендил води до спадане на артериалното налягане както в седнало, така и в изправено положение, в покой и при физически усилия. Фелодипин не води до засилване на ортостатичната хипотония, тъй като не повлиява тонуса на гладкомускулните клетки в стените на венозните съдове и адренергичната медиация.



Понижаването на артериалното налягане първоначално би могло да доведе до транзиторно рефлекторно покачване на пулсовата честота и минутния сърдечен обем. Покачването на сърдечната честота може да бъде избегнато посредством добавяне на бета-блокери към фелодипин. Плазмените нива на фелодипин показват позитивна корелация с намаляването на общото периферно съдово съпротивление и артериалното налягане. При достигане на равновесно състояние този ефект се наблюдава във всички дози и осигурява поддържане на артериалното налягане в границите на нормата в продължение на 24-часов период от време.

Лечението с фелодипин води до регресия на левокамерната хипертрофия. Фелодипин има натриуретичен и диуретичен ефект, но не повлиява уринната екскреция на калий. Тубулната реабсорбция на натрий и вода намалява и това обяснява липсата на водна задръжка при лечение с фелодипин. Медикаментът намалява бъбречното съдово съпротивление и повишава бъбречната перфузия. По време на лечението не се наблюдава промяна в гломерулната филтрация. Фелодипин не повлиява уринната екскреция на албумин.

В проучването HOT (Hypertension Optimal Treatment), обхващащо 18,790 пациенти с лека и умерено тежка артериална хипертония, лечението с Плендил, в комбинация с АСЕ-инхибитор, бета-блокери и/или диуретик при необходимост, води до спадане на диастолното артериално налягане (ДАН) до  $\leq 90$  mm Hg при 93% от пациентите. В същото проучване честотата на сърдечно-съдовите инциденти при пациентите с диабет тип II (n=1501) намалява значително (50%) при индивидите, при които е постигната стойност на ДАН  $\leq 80$  mm Hg (11.9/1000 пациенти на година), в сравнение с групата, при която нивото на ДАН е под 90 mmHg (24.4/1000 пациенти на година).

Плендил е един от двата калциеви антагонисти, използвани в шведското проучване STOP-2, обхващащо 6,614 пациенти на възраст между 70 и 84 г. Резултатите от това изследване сочат, че антихипертензивната терапия с дихидропиридинови калциеви антагонисти като медикамент на първа линия и последващото добавяне на бета-блокери при необходимост не води до намаляване на сърдечно-съдовата смъртност в сравнение с конвенционалната терапия с бета-блокери и/или диуретик.

При пациенти с артериална хипертония Плендил може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, диуретици или АСЕ-инхибитори.

*Антиангинозен ефект:* Фелодипин има антиангинозен ефект, обусловен от предизвиканата от медикамента коронародилатация, водеща до подобряване на перфузията и преноса на кислород към миокарда. Медикаментът намалява средното натоварване посредством намаляване на периферното съпротивление на резистентните артериални съдове (намалява следнатоварването). Това води до намаляване на кислородната консумация на миокарда. Фелодипин намалява спазъма на коронарните съдове.



При пациенти със стабилна стенокардия при физическо усилие фелодипин подобрява физическия капацитет и намалява честотата на ангинозните пристъпи.

В началото на терапията се наблюдава преходно рефлекторно покачване на сърдечната честота, което може да бъде избегнато посредством комбиниране на Плендил с бета-блоккер. Времето до поява на ефект от приложението на фелодипин е 2 часа, а продължителността на действието на медикамента е 24 часа.

При пациенти със стенокардия фелодипин може да се прилага в комбинация с бета-адренергичен блоккер или като монотерапия.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Активната субстанция на Плендил таблетки с удължено освобождаване, фелодипин, е поставена в полимерен материал, който при контакт с вода формира слой гел, освобождаващ постоянно фелодипин и обуславящ бавното начало на ефекта на медикамента..

Бионаличността на фелодипин е около 15% и не зависи от приема на медикамента с храна. Скоростта на абсорбция – но не и степента на абсорбция – обаче зависи от приема на храна, като плазмената концентрация може да се повиши с до 65%.

Максимална плазмена концентрация се достига 3-5 часа след приемането на медикамента. Около 99% от приетия фелодипин се свързва с плазмените протеини.

Обемът на разпределение в състояние на равновесие е 10 л/кг. Полуживотът на фелодипин във фазата на елиминация е около 25 часа, а равновесно състояние се достига след 5 дни. При продължително лечение не съществува риск от кумулация.

Средният клирънс на лекарствения продукт е 1200 мл/мин. При пациенти в напреднала възраст и при чернодробна недостатъчност се наблюдава намаляване на клирънса и съответно по-високи плазмени нива на фелодипин. Интериндивидуалните вариации в плазмените нива на лекарствения продукт обаче само отчасти могат да се обяснят с разликата във възрастта. Фелодипин се метаболизира в черния дроб и нито един от доказаните досега негови метаболити не притежава вазодилатиращ ефект. Около 70% от орално приетия фелодипин се екскретира с урината под формата на метаболити, а останалата част се елиминира с изпражненията. Под 0.5% от приетата доза се открива в непроменен вид в урината.

Плазмените нива на фелодипин не се променят при нарушена бъбречна функция, въпреки че при тези пациенти се доказва кумулация на неактивните метаболити. Фелодипин не се елиминира при хемодиализа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Конвенционалните проучвания за обща токсичност, генотоксичност и карциногенност не са показали никакви особени рискове за хора.

При проучвания при животни приложението на калциеви антагонисти е довело до повишени ембриотоксични и/или тератогенни ефекти при няколко животински видове, проявяващи се главно под формата на малформации в дисталната част на скелета. В проучване върху репродуктивността с фелодипин е наблюдавано удължаване на бременността и затруднено раждане при плъхове и нарушено развитие на дисталните фаланги при зайци (вероятно причинени от нарушена утеро-





плацентарна перфузия). Тези наблюдения не говорят за никакви директни тератогенни ефекти, а по-скоро са следствие от фармакодинамичните ефекти на фелодипин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества и техните количества:**

Hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, lactose anhydrous, microcrystalline cellulose, hydrogenated castor oil, propyl gallate, sodium aluminium silicate, sodium stearyl fumarate, Carnauba wax, iron oxide (E 172), macrogole, titanium dioxide (E 171).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални мерки за съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон от полиетилен с висока плътност с капачка от полипропилен – х 30; х 100.

### **6.6 Инструкции за съхранение и употреба**

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB, S-151 85 Sodertalje, Sweden

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9900022

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

1999-01-12/ 2004-10-21

## **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

2004-10-21

