

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plendil, 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Plendil, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 5 mg lub 10 mg felodypiny (*Felodipinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 10 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

5 mg: Różowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 9 mm, z oznaczeniem A/Fm po jednej stronie i 5 po drugiej.

10 mg: czerwonawobrazowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 9 mm, z oznaczeniem A/FE po jednej stronie i 10 mg po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Dusznicza bolesna stabilna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki należy zażywać rano, połykać, popijając wodą. Aby zachować właściwości tabletek (przedłużone uwalnianie), nie wolno ich dzielić, kruszyć ani żuć. Tabletki można zażywać na czczo lub w trakcie lekkiego posiłku o małej zawartości tłuszczów i węglowodanów.

Dorośli

- Nadciśnienie tętnicze

Dawkę należy określić indywidualnie. Leczenie należy rozpoczynać od 5 mg raz na dobę.

W zależności od reakcji pacjenta, dawkę w razie potrzeby można zmniejszyć do 2,5 mg lub zwiększyć do 10 mg. Jeśli jest to konieczne, można dołączyć inny lek przeciwnadciśnieniowy. Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca to 5 mg raz na dobę.

- Dusznicza bolesna stabilna

Dawkę należy określić indywidualnie. Leczenie należy rozpoczynać od 5 mg raz na dobę i, w razie potrzeby, zwiększyć dawkę do 10 mg raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku podeszłym należy rozważyć zastosowania mniejszej dawki początkowej.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększone stężenie felodypiny w osoczu i stosowanie mniejszych dawek może być wystarczające (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Istnieje ograniczone doświadczenie z badań klinicznych dotyczące stosowania felodypiny u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym, patrz punkty 5.1 i 5.2.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na felodypinę lub którykolwiek ze składników leku.
- Niewyrównana niewydolność serca.
- Ostry zawał mięśnia sercowego.
- Dusznicza bolesna niestabilna.
- Ciąża.
- Hemodynamicznie istotne zwężenie zastawek serca.
- Dynamiczne zwężenie drogi odpływu krwi z serca.
- Wstrząs kardiogeny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Felodypina może powodować znaczne niedociśnienie, a w konsekwencji tachykardię. Może to prowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego u podatnych pacjentów.

Felodypinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z tendencją do występowania tachykardii.

Felodypina jest wydalana za pomocą wątroby. W konsekwencji, u pacjentów z wyraźnym zaburzeniem czynności wątroby oczekiwać można zwiększenia stężenia terapeutycznego felodypiny oraz silniejszej reakcji na lek. (patrz również punkt 4.2).

Produktu Plendil nie należy stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje enzymatyczne

Substancje hamujące i pobudzające aktywność izoenzymu 3A4 cytochromu P450 mogą wpływać na stężenie felodypiny w osoczu.

Interakcje prowadzące do zwiększenia stężenia felodypiny w osoczu

Wykazano, że następujące substancje hamują aktywność enzymatyczną, powodując zwiększenie stężenia felodypiny w osoczu:

- Cymetydyna
- Erytromycyna
- Itrakonazol
- Ketokonazol
- Inhibitory proteazy HIV(np. rytonawir)
- Niektóre flawonoidy obecne w soku grejpfrutowym

Interakcje prowadzące do zmniejszenia stężenia felodypiny w osoczu

Następujące substancje indukujące aktywność enzymatyczną powodują zmniejszenie stężenia felodypiny w osoczu:

- Fenytoina
- Karbamazepina
- Ryfampicyna
- Barbiturany
- Efavirenz
- Newirapina
- Ziele dziurawca

Pozostałe interakcje

Takrolimus: Felodypina może zwiększać stężenie takrolimusu. W przypadku jednoczesnego stosowania należy monitorować stężenie takrolimusu w osoczu, aby w razie potrzeby dostosować jego dawkowanie.

Cyklosporyna: Felodypina nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Inne leki intensywnie wiążące się z białkami osocza: nie wydaje się, aby duży stopień wiązania felodypiny z białkami osocza wpływał na niezwiązaną z białkami frakcję innych intensywnie wiążących się z białkami osocza leków, takich jak warfaryna.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować felodypiny w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Felodypina przenika do mleka kobiecego. Jednakże mało prawdopodobne jest, że stosowana w dawkach terapeutycznych przez karmiące piersią matki felodypina ma jakikolwiek wpływ na karmione dziecko. Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania felodypiny u kobiet karmiących piersią, aby określić ryzyko dla dziecka. Z tego względu lek nie jest zalecany w okresie karmienia piersią. Jeśli jest konieczne kontynuowanie leczenia, to należy rozważyć zaprzestanie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku należy pamiętać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i zmęczenia, które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, felodypina może powodować zaczerwienienie twarzy, bóle głowy, uczucie kołatania serca oraz zawroty głowy i zmęczenie. Większość z tych objawów jest zależna od dawki i występuje na początku leczenia bądź po zwiększeniu dawki. Jeśli wystąpią, są zwykle przemijające i o zmniejszającym się nasileniu. Podobnie jak w przypadku innych dihydropirydyn, u pacjentów leczonych felodypiną wystąpić mogą zależne od dawki obrzęki w okolicach kostek. Działanie to jest związane z rozszerzeniem tętniczek przedwłośniczkowych i nie jest związane z uogólnionym zatrzymaniem płynów w organizmie. Doświadczenia kliniczne wykazały, że około 2% pacjentów musiało przerwać leczenie z powodu obrzęków w okolicach kostek.

Tak jak w przypadku innych antagonistów wapnia, u pacjentów z przewlekłym zapaleniem dziąseł i (lub) ozębnej może dochodzić do rozrostu dziąseł. Rozrostowi dziąseł można zapobiec, lub cofnąć zmiany, przez stosowanie właściwej higieny jamy ustnej.

Działania niepożądane wymienione poniżej obserwowano podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu na rynek.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według następującej częstości:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko $< 1/10000$

Tabela 1 Działania niepożądane

Częstość	Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Bardzo często	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe
Często	Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy
	Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie twarzy
Niezbyt często	Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatanie serca
	Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, parestezja
	Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, ból brzucha
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd skóry
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia
Rzadko	Zaburzenia naczyniowe	Omdlenie
	Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja/zaburzenia potencji
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka
Bardzo rzadko	Zaburzenia żołądka i jelit	Rozrost dziąseł, zapalenie dziąseł
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadwrażliwość na światło, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstomocz
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje nadwrażliwości, np. obrzęk naczynioruchowy, gorączka

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych ze znacznym niedociśnieniem, a czasem bradykardią.

Postępowanie

Należy podać węgiel aktywowany (*carbo medicinalis*). Jeśli jest to konieczne, należy zastosować płukanie żołądka, nawet po długim czasie od zażycia leku.

W przypadku ciężkiego niedociśnienia należy wprowadzić leczenie objawowe.

Pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach z uniesionymi nogami. W przypadku bradykardii należy podać dożylnie atropinę w dawce 0,5 do 1 mg. Jeśli nie jest to wystarczające, należy zwiększyć objętość osocza podając we wlewie np. glukozę, sól fizjologiczną lub dekstran.

Jeśli powyższe postępowanie nie jest wystarczające, można zastosować leki sympatykomimetyczne wpływające głównie na aktywność receptorów alfa-1-adrenergicznych.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści wapnia

Kod ATC: C08C A02

Felodypina jest antagonistą wapnia, o wybiórczym działaniu naczyniowym, przeznaczonym do stosowania w nadciśnieniu tętniczym i dusznicy bolesnej stabilnej. Substancja czynna, felodypina, jest pochodną dihydropirydiny. Felodypina jest racematem.

Felodypina obniża ciśnienie tętnicze przez obniżenie oporu naczyń obwodowych. Felodypina zmniejsza aktywność elektryczną i kurczliwość mięśniówki gładkiej naczyń przez działanie na kanały wapniowe w błonie komórkowej. Dzięki wysokiej selektywności w stosunku do mięśni gładkich w tętniczkach felodypina w dawkach terapeutycznych nie wywiera wpływu na kurczliwość serca i przewodnictwo elektryczne w obrębie mięśnia sercowego. Felodypina działa rozkurczająco na gładkie mięśnie oddechowe. Doświadczenia kliniczne wykazały brak wpływu felodypiny na mięśniówkę przewodu pokarmowego. W trakcie badań długotrwałych nie zaobserwowano wpływu na gospodarkę lipidową bądź inne zaburzenia metaboliczne u pacjentów z cukrzycą typu 2. Felodypina może być stosowana w przypadku współistniejących chorób, takich jak zastoinowa niewydolność serca, astma oskrzelowa, cukrzyca, dna i hiperlipidemia.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego

Felodypina obniża ciśnienie tętnicze przez zmniejszenie oporu naczyniowego. Podczas leczenia preparatem Plendil uzyskuje się obniżenie ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej, siedzącej i stojącej ciała, w spoczynku oraz podczas wysiłku. Ponieważ felodypina nie powoduje zmniejszenia napięcia ścian naczyń żylnych oraz nie wpływa na mechanizmy kontroli adrenergicznej, nie wywołuje hipotonii ortostatycznej. Obniżenie ciśnienia krwi może początkowo powodować przejściowe zwiększenie częstości skurczów serca oraz pojemności minutowej serca. Zwiększeniu częstości skurczów serca można przeciwdziałać, podając jednocześnie z felodypiną β -adrenolityki. Działanie hipotensyjne i rozszerzające naczynia, zależy od stężenia felodypiny w osoczu. W stanie stacjonarnym działanie felodypiny utrzymuje się przez cały okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Ciśnienie tętnicze pozostaje obniżone przez 24 godziny.

Leczenie felodypiną powoduje zmniejszenie przerostu lewej komory.

Felodypina działa diuretycznie i natriuretycznie, natomiast nie wpływa na wydalanie potasu. Zmniejsza się kanalikowa reabsorpcja sodu, co przeciwdziała zatrzymywaniu sodu i wody, które obserwuje się podczas stosowania innych leków rozszerzających naczynia. Felodypina zmniejsza opór

w naczyniach nerkowych i zwiększa perfuzję. Filtracja kłębkowa nie jest zaburzona. Felodypina nie wpływa na wydalanie albumin.

W badaniu HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), obejmującym 18 790 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewielkiego bądź umiarkowanego stopnia, felodypina była stosowana w monoterapii albo w skojarzeniu z β -adrenolitykiem i (lub) z inhibitorem konwertazy angiotensyny, i (lub) z lekiem moczopędnym. U 93% pacjentów nastąpiło obniżenie ciśnienia rozkurczowego do wartości nie wyższych niż 90 mmHg.

W tym samym badaniu ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 ($n = 1501$ osób) było znacząco (50%) mniejsze u osób, u których ciśnienie rozkurczowe nie przekraczało wartości 80 mmHg.

W badaniu STOP-2 (*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2*), przeprowadzonym z udziałem 6614 chorych w wieku od 70 do 84 lat, zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych podczas leczenia dihydropirydynowymi lekami blokującymi kanał wapniowy była porównywalna z leczeniem innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, tj. inhibitorami konwertazy angiotensyny, β -adrenolitykami i lekami moczopędnymi.

Felodypina może być stosowana w monoterapii, a także w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie, jak np. β -adrenolityki, leki moczopędne czy inhibitory konwertazy angiotensyny. Istnieje ograniczone doświadczenie w zakresie badań klinicznych dotyczących stosowania felodypiny u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym. W randomizowanym, podwójnie ślepy, 3-tygodniowym badaniu grup równoległych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat, z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, działanie przeciwnadciśnieniowe felodypiny stosowanej raz na dobę w dawce 2,5 mg ($n=33$), 5 mg ($n=33$) i 10 mg ($n=31$) było porównywalne do placebo ($n=35$). W badaniu tym nie zdołano wykazać skuteczności felodypiny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u dzieci w wieku od 6 do 16 lat.

Nie badano długotrwałego wpływu felodypiny na wzrost, dojrzewanie i ogólny rozwój. Nie ustalono również długoterminowej skuteczności terapii przeciwnadciśnieniowej przeprowadzanej w dzieciństwie, mającej zmniejszyć chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym.

Mechanizm działania w dusznicy bolesnej

Mechanizm działania felodypiny w dusznicy bolesnej polega na poprawie bilansu tlenowego w sercu. Felodypina powoduje rozszerzenie tętnic i tętniczek nasierdza, dzięki czemu dochodzi do zmniejszenia oporu w naczyniach wieńcowych, zwiększenia przepływu krwi w naczyniach wieńcowych i zwiększenia zaopatrzenia mięśnia sercowego w tlen. Felodypina skutecznie przeciwdziała skurczom naczyń wieńcowych. Wywołane przez felodypinę obniżenie ciśnienia krwi prowadzi do zmniejszenia obciążenia następczego lewej komory serca i zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen.

Felodypina poprawia tolerancję wysiłku i zmniejsza występowanie wysiłkowych dolegliwości bólowych, powodowanych skurczem naczyń wieńcowych. U pacjentów z dusznicą bolesną wywołaną skurczem naczyń felodypina zmniejsza objawowe i bezobjawowe niedokrwienie mięśnia sercowego. Obniżone ciśnienie krwi może na początku leczenia powodować przemijające zwiększenie częstości rytmu serca i pojemności minutowej. Skutkowi temu przeciwdziała jednoczesne podawanie felodypiny i leków β -adrenolitycznych.

Działanie felodypiny występuje mniej więcej po 2 godzinach od podania i utrzymuje się przez 24 godziny.

U pacjentów ze dusznicą bolesną stabilną felodypina może być stosowana w monoterapii, a także w skojarzeniu z lekami β -adrenolitycznymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W tabletkach o przedłużonym uwalnianiu substancja czynna (felodypina) jest otoczona polimerem, który w kontakcie z wodą przybiera postać żelowej otoczki, z której felodypina jest stopniowo uwalniana.

Wchłanianie

Biodostępność felodypiny wynosi około 15% i nie zależy od przyjmowania preparatu wraz z pokarmem. Wchłanianie felodypiny ulega zaburzeniu w zależności od rodzaju spożywanego pokarmu, a maksymalnie stężenie felodypiny w osoczu może zwiększyć się o mniej więcej 65%.

Dystrybucja

Maksymalne stężenie felodypiny w osoczu występuje mniej więcej w ciągu 3 do 5 godzin po zażyciu. Felodypina wiąże się z białkami osocza w 99%. Objętość dystrybucji wynosi 10 l/kg mc. Okres półtrwania felodypiny wynosi około 25 godzin, stan stacjonarny ustala się po 5 dniach leczenia. W trakcie długotrwałego leczenia nie dochodzi do kumulacji leku w organizmie. Klirens felodypiny wynosi 1200 ml/min. U pacjentów w wieku podeszłym i z zaburzeniem czynności wątroby wartość klirensu jest mniejsza, co prowadzi do zwiększenia stężenia leku w osoczu. W badaniu farmakokinetycznym z zastosowaniem pojedynczej dawki (5 mg felodypiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu), z udziałem ograniczonej liczby dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (n=12), nie wykazano widocznej zależności między wiekiem a AUC, C_{max} lub okresem półtrwania felodypiny.

Metabolizm

Felodypina jest metabolizowana w wątrobie, a jej metabolity nie są czynne.

Eliminacja

Około 70% zażytej dawki jest wydalone w postaci metabolitów z moczem, pozostała część jest wydalana z kałem. Mniej niż 0,5% zażytej dawki jest wydalone z moczem w postaci nie zmienionej. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek właściwości farmakokinetyczne felodypiny nie zmieniają się. Może jednak dochodzić do niewielkiej kumulacji jej nieczynnych metabolitów. Felodypina nie jest usuwana z organizmu podczas hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki badań dotyczących ogólnej toksyczności, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. W pojedynczych przypadkach leki blokujące kanał wapniowy wykazywały działanie embriotoksyczne i (lub) teratogenne, głównie w postaci malformacji kości dystalnych. W badaniach wpływu na reprodukcję obserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży i trudności w porodzie u szczurów. U królików obserwowano słabszy rozwój paliczków dystalnych (prawdopodobnie jako następstwo zmniejszonej perfuzji w łożysku). Powyższe obserwacje nie wykazują bezpośredniego działania teratogennego felodypiny, jednak sugerują występowanie zmian będących konsekwencją podstawowego działania felodypiny.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropyloceluloza, hypromeloza, laktoza bezwodna, celuloza mikrokryształiczna, makroglicerolu rycynooleinian, propylu galusan, glinu sodu krzemian, sodu stearylofumarany, воск Carnauba, mieszanina tlenków żelaza, makrogol 6000, tytanu dwutlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełko zawierające 2 blistry po 14 tabletek (28 tabletek).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
S-151 85 Sodertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: R/3448
10 mg: R/3449

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

17-02-1995, 10-05-2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO