

ZĀĻU APRAKSTS
Versija: CDS October 2006



1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Plendil 5 mg ilgstošās darbības tabletes
Plendil 10 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ilgstošās darbības tabletē ir 5 vai 10 mg felodipīna (*felodipinum*).
1 tablete satur 28 mg laktozes.
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tabletes.
5 mg tabletes: rozā, apaļas, abpusēji izliektas, ar apzīmējumu A/Fm vienā pusē un ar apzīmējumu 5 otrā pusē; diametrs ir 9 mm.
10 mg tabletes: sarkanbrūnas, apaļas, ar apzīmējumu A/FE vienā pusē un ar apzīmējumu 10 otrā pusē; diametrs ir 9 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hipertensija.
Stabila slodzes stenokardija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ilgstošas darbības tabletes lieto reizi dienā, vēlams no rīta. Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni, bet tās nedrīkst sakost vai saspīst. Ilgstošas darbības tabletes var lietot tukšā dūšā vai kopā ar vieglu maltīti ar zemu tauku un ogļhidrātu saturu.

Hipertensija

Deva jāpielāgo individuāli. Ārstēšana jāsāk ar 5 mg reizi dienā. Parastā deva ir 5 mg reizi dienā. Nepieciešamības gadījumā var palielināt devu vai pievienot *Plendil* citu antihipertensīvu līdzekli. Parastā uzturošā deva ir 5 līdz 10 mg vienu reizi dienā. Dažiem pacientiem, piemēram, gados veciem pacientiem, pietiekama deva var būt 2,5 mg reizi dienā.

Stenokardija

Deva jāpielāgo individuāli. Ārstēšana jāsāk ar 5 mg reizi dienā, nepieciešamības gadījumā devu palielinot līdz 10 mg reizi dienā.

Bērniem

Pieredze par lietošanu bērniem ir nepietiekama.

4.3. Kontrindikācijas

Grūtniecība.

Zināma palielināta jutība pret felodipīnu vai kādu citu preparāta sastāvdaļu.

Dekompensēta sirds mazspēja.

Akūts miokarda infarkts

Nestabila stenokardija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Felodipīns līdzīgi kā citi efektīvi arteriolu paplašinātāji retos gadījumos var radīt hipotensiju, kas jutīgiem pacientiem var izraisīt miokarda ishēmiju, aortas stenozi, hronisku obstruktīvu kardiomiopātiju, kreisā kambara disfunkciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana kopā ar vielām, kas iedarbojas uz citohroma P450 3A4 enzīmu sistēmu, var ietekmēt dihidropiridīna kalcija antagonistu, piemēram, felodipīna, koncentrāciju plazmā.

Novērots, ka enzīmu inhibitori (piemēram, cimetidīns, ertitromicīns, itrakonazols, ketokonazols un daži flavonoīdi, kas ir greipfrūtu sulas sastāvā) var palielināt felodipīna koncentrāciju plazmā. Enzīmu induktori (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, barbiturāti) var samazināt felodipīna koncentrāciju plazmā. Felodipīns var palielināt takrolīma koncentrāciju. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jākontrolē takrolīma koncentrācija serumā, un var būt nepieciešams pielāgot takrolīma devu. Felodipīns neietekmē ciklosporīna koncentrāciju plazmā. Felodipīna augstā saistīšanās pakāpe ar plazmas olbaltumvielām, šķiet, neietekmē citu intensīvi saistošos zāļu, piemēram, varfarīna, nesaistītās daļas.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Plendil nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Felodipīns izdalās ar mātes pienu. Ja māte lieto terapeitisku felodipīna devu, visdrīzāk tas neatstās negatīvu ietekmi uz bērnu. Nav pietiekamas pieredzes par ārstēšanu ar felodipīnu zīdīšanas laikā, lai novērtētu risku bērnam. Tādēļ *Plendil* nav ieteicams lietot zīdīšanas laikā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tā kā ārstēšanas laikā ar *Plendil* var rasties reibonis un nogurums, tas jāņem vērā gadījumos, kad nepieciešama liela uzmanība, piemēram, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot iekārtas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Līdzīgi kā citi arteriolu paplašinātāji, felodipīns var izraisīt pietvīkumu, galvassāpes, sirdsklauves, reiboni un nogurumu. Lielākā daļa šo reakciju ir atkarīgas no devas un parādās ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas. Parasti šādas reakcijas ir pārejošas un laika gaitā mazinās.

Tāpat kā ar citiem dihidropiridīniem, var parādīties devas atkarīgs potīšu pietūkums. Tas ir saistīts ar prekapilāru vazodilatāciju un nav saistīts ar kādu vispārēju šķidruma aizturi.

Tāpat kā ar citiem kalcija antagonistiem, pacientiem ar izteiktu gingivītu/periodontītu ziņots par smaganu palielināšanās gadījumiem. No smaganu palielināšanās var izvairīties vai novērst to, rūpīgi veicot zobu higiēnu.

Klīnisko pētījumu laikā, kā arī pēcmārketiņa pieredzē ir ziņotas šādas nevēlamās blakusparādības.

Blakusparādību biežums ir definēts šādā veidā:

bieži ($\geq 1/100$), retāk ($\geq 1/1000$ un $< 1/100$), reti ($< 1/1000$ un $\geq 1/10000$) un ļoti reti ($< 1/10000$).

1.tabula Blakusparādības

Sastopamības biežums	Orgānu sistēma	Blakusparādība
Bieži	<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Galvassāpes
	<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Pietvīkums
	<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Perifēra tūska
Retāk	<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Sirdsklauves, tahikardija
	<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Parestēzijas, reibonis
	<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Slikta dūša, sāpes vēderā
	<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Eksantēma, nieze
	<i>Vispārēji traucējumi:</i>	Nogurums
Reti	<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Sinkope
	<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Vemšana
	<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Artralģija, mialģija
	<i>Nervu sistēmas traucējumi: Psihiskie traucējumi</i>	Impotence/seksuāla disfunkcija
	<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nātrene
Ļoti reti	<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Smaganu hiperplāzija, gingivīts
	<i>Aknu un/vai žultsceļu traucējumi:</i>	Palielināts aknu enzīmu līmenis
	<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Fotosensitizācija, leukocitoklastisks vaskulīts
	<i>Nieru un urīnceļu traucējumi:</i>	Pollakiūrija
	<i>Vispārēji traucējumi:</i>	Palielinātas jutības reakcijas, drudzis

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Pārdozēšana var izraisīt spēcīgu perifēro asinsvadu paplašināšanos ar izteiktu hipotensiju un dažkārt bradikardiju.

Ārstēšana

Aktīvētā ogle, ja nepieciešams – kuņģa skalošana.

Smagas hipotensijas gadījumā jāveic simptomātiska ārstēšana.

Pacients jānovieto guļus stāvoklī ar augšup paceltām kājām. Gadījumā, ja radusies arī bradikardija, intravenozi jāievada 0,5 – 1 mg atropīna. Ja ar to nav pietiekami, ar infūziju (piemēram, glikozes, fizioloģiskā šķīduma vai dekstrāna) jāpalielina plazmas tilpums. Ja

ar augstāk minētajiem pasākumiem nav pietiekami, var lietot simpatomimētiskas zāles, ar dominējošu iedarbību uz α_1 -adrenoreceptoriem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: kalcija antagonists; ATK kods: C08C A02.

Felodipīns (*Plendil*) ir kalcija antagonists, ar augsti selektīvu iedarbību uz asinsvadiem, pazemina sistēmisko asinsvadu pretestību, pazemina arteriālo asinsspiedienu. Felodipīns, ietekmējot kalcija kanālus šūnas membrānā, nomāc asinsvadu gludās muskulatūras šūnu elektrisko un kontraktīlo aktivitāti. Augstās selektivitātes dēļ pret gludās muskulatūras šūnām arteriolās, felodipīns terapeitiskā devā tieši neietekmē sirds kontraktilitāti vai vadīšanu. Tā kā felodipīns neiedarbojas uz venozu tonusu viņa iedarbība nav saistīta ar ortostatisko hipotensiju.

Felodipīnam piemīt nātrijurētiska un diurētiska iedarbība. Tas novērš sāls un ūdens aizturi.

Felodipīns ir efektīvs dažādās hipertensijas pakāpes ārstēšanā. Lai sasniegtu lielāku antihipertensīvo efektu, felodipīnu var lietot gan monoterapijā vai kombinācijā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, beta-adrenoreceptoru blokatoriem, diurētiķiem, AKE-inhibitoriem. Felodipīns samazina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, un to var izmantot izolētas sistoliskās hipertensijas ārstēšanā.

Felodipīns nodrošina antihipertenzīvo efektu arī lietojot kopā ar nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL).

Felodipīnam piemīt pretstenokardijas iedarbība, jo tas uzlabo līdzsvaru starp skābekļa piegādi un nepieciešamību miokardam. Felodipīns mazina koronāro asinsvadu pretestību un uzlabo asins plūsmu un skābekļa piegādi miokardam, jo tas paplašina gan epikardiālās artērijas, gan arteriolas. Felodipīns efektīvi novērš koronāro asinsvadu spazmas. Samazinot sistēmisko asinsspiedienu, felodipīns samazina kreisā kambara pēcslodzi un miokarda pieprasījumu pēc skābekļa.

Felodipīns uzlabo slodzes toleranci un mazina stenokardijas lēkmju biežumu pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju. Pacientiem ar vazospastisku stenokardiju felodipīns mazina gan simptomātisku, gan bezsimptomu miokarda ishēmiju. Pacientiem ar stabilu stenokardiju felodipīnu var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar citiem beta blokatoriem.

Felodipīns ir efektīvs, un to labi panes pieauguši pacienti neatkarīgi no vecuma un rases, arī gadījumos, kad pacientam ir vēl citas slimības, piemēram, sastrēguma sirds mazspēja, astma vai cita obstruktīva plaušu slimība, traucēta nieru darbība, cukura diabēts, podagra, hiperlipidēmija, Reino slimība un pārstādīta niere. Felodipīns neietekmē glikozes līmeni asinīs vai lipīdu spektru.

Darbības mehānisms un vieta

Galvenā felodipīna farmakodinamiskā īpašība ir tā izteiktā vaskulārā nevis miokarda selektivitāte. Gludie muskuļi arteriālajos pretestības asinsvados ir īpaši jutīgi pret felodipīnu. Felodipīns kavē asinsvadu gludo muskuļu šūnu elektrisko un kontraktīlo aktivitāti, iedarbojoties uz šūnu membrānās esošajiem kalcija kanāliem.

Hemodinamiskā iedarbība

Felodipīna galvenā hemodinamiskā iedarbība ir kopējās perifēro asinsvadu pretestības samazināšana, kas izraisa asinsspiediena samazināšanos. Šis efekts ir atkarīgs no devas lieluma. Parasti asinsspiediena samazināšanās ir novērojama 2 stundu laikā pēc pirmās perorālās devas, iedarbība ilgst vismaz 24 stundas un minimālās/maksimālās koncentrācijas attiecība parasti ir virs 50%.

Felodipīna koncentrācijas plazmā pozitīvi korelē ar kopējās perifērās pretestības un asinsspiediena samazināšanos.

Ietekme uz sirds darbību

Terapeitiskās devās felodipīns neiedarbojas uz sirds kontraktilitāti, atrioventrikulāro vadāmību vai refraktāro periodu. Pacientiem ar sirds mazspēju felodipīns labvēlīgi ietekmē kreisā kambara darbību, kā tas noteikts ar izsviedes frakciju vai sistoles tilpumu, un tas neizraisa neirohormonālu aktivitāti. Tomēr šķiet, ka felodipīns neietekmē dzīvildzi. Pacientiem ar hipertensiju vai stenokardiju *Plendil* var izmantot arī traucētas kreisā kambara darbības gadījumā.

Antihipertensīva terapija ar felodipīnu saistīta ar nozīmīgu iepriekš eksistējošas kreisā kambara hipertrofijas regresiju.

Ietekme uz nieru darbību

Tā kā felodipīns mazina filtrēta nātrija reabsorbciju kanāliņos, tam piemīt nātrijurētiska un diurētiska iedarbība. Tas novērš sāls un ūdens aizturi, kas novērota, lietojot citus vazodilatatorus. Felodipīns neietekmē dienā izdalītā kālija daudzumu. Felodipīns mazina nieru asinsvadu pretestību. Normāls glomerulārās filtrācijas ātrums nemainās. Felodipīns neietekmē albumīna izdalīšanos ar urīnu.

Pacientiem, kas pēc nieru pārstādīšanas saņem ciklosporīnu, felodipīns samazina asinsspiedienu un uzlabo gan nieru asinsriti, gan glomerulārās filtrācijas ātrumu. Felodipīns var uzlabot arī agrīno nieru transplantāta darbību.

Dati par mirstību/saslimstību

HOT (Hipertensijas optimālā terapija) pētījumā tika pētīta ietekme uz smagiem kardiovaskulāriem traucējumiem (t.i., akūts miokarda infarkts, insults un kardiovaskulāra nāve) saistībā ar diastoliskā asinsspiediena mērķiem ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg un ≤ 80 mmHg un sasniegto asinsspiedienu, izmantojot felodipīnu kā pamata terapiju.

Kopumā vidēji 3,8 gadus (3,3 – 4,9 gadus) tika novēroti 18 790 pacienti ar hipertensiju (DAS 100 – 115 mmHg) vecumā no 50 – 80 gadiem. Felodipīns tika izmantots monoterapijā vai kopā ar beta blokatoru un/vai AKE inhibitoru, un/vai diurētisku līdzekli.

Pētījumā tika novērota labvēlīga ietekme uz SAS un DAS, kas pazeminājās līdz, attiecīgi 139 un 83 mmHg. DAS pazemināšanās no 105 mmHg līdz 83 mmHg nozīmē, ka iespējams novērst piecus līdz desmit smagus kardiovaskulārus traucējumus uz katriem 1000 pacientiem, kas ārstēti 1 gadu. Tas nozīmē, ka risks samazinās par 30%. Aktīva asinsspiediena pazemināšana bija īpaši labvēlīga pacientu apakšgrupai ar cukura diabētu.

STOP-2 pētījumā (Swedish trial in Old Patients with Hypertension-2), kas veikts 6614 pacientiem 70 – 84 gadu vecumā, pierādīts, ka dihidropiridīna grupas kalcija antagonistiem piemīt tāda pati profilaktiska ietekme uz kardiovaskulāro mirstību un saslimstību kā citiem bieži lietotiem antihipertensīviem līdzekļiem – AKE inhibitoriem, beta blokatoriem un diurētiskiem līdzekļiem.

Ir ierobežota klīnisko pētījumu pieredze par felodipīna lietošanu bērniem ar hipertensiju. Randomizētā, dubultklā, 3 nedēļu ilgā, paralēlu grupu pētījumā bērniem vecumā no 6 - 16 gadiem ar primāru hipertensiju salīdzināja antihipertensīvo iedarbību pēc felodipīna 25 mg (n=33), 5 mg (n=33) un 10 mg (n=31) lietošanas vienu reizi dienā ar placebo (n=35). Felodipīna efektivitāte samazināt asinsspiedienu bērniem vecumā no 6 -16 gadiem pētījumā nepierādījās.

Felodipīna ietekme uz augšanu, pubertāti un vispārējo attīstību ilgstošas lietošanas laikā nav pētīta. Antihipertensīvās terapijas efektivitāte ilgstošas lietošanas gadījumā kā terapija bērniībā, lai samazinātu kardiovaskulāro saslimstību un mirstību pieaugušajiem, arī nav pierādīta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija un izkļiede

Lietojot felodipīnu ilgstošās darbības tabletēs, tas pilnībā uzsūcas kuņģa-zarnu traktā. Felodipīna sistēmiskā pieejamība ir aptuveni 15%, un tā nav atkarīga no devas. Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 99% felodipīna, pārsvarā ar albumīniem. Ilgstošās darbības tabletes rada pagarinātu felodipīna uzsūkšanās laiku. Tas nodrošina vienmērīgu felodipīna koncentrāciju plazmā terapeitiskās robežās 24 stundu garumā. Koncentrācija plazmā ir tieši proporcionāla devām terapeitiskās robežās 2.5 – 10 mg.

Metabolisms un eliminācija

Felodipīns tiek metabolizēts aknās, un visi konstatētie metabolīti ir neaktīvi. Felodipīnam ir augsts klīrenss, vidēji 1200 ml/min. Ilgstošas ārstēšanas laikā uzkrāšanās risks nepastāv.

Gados veciem pacientiem un pacientiem ar pavājinātu aknu darbību ir mazāks klīrenss, kas palielina felodipīna koncentrāciju plazmā. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp tādiem, kam tiek veikta hemodialīze, felodipīna farmakokinētika nav izmainīta.

Aptuveni 70% lietotās devas izdalās metabolītu veidā ar urīnu, atlikusī daļa izdalās ar izkārnījumiem. Mazāk nekā 0,5% devas konstatēti nemainītā veidā urīnā.

Vienas devas (5 mg ilgstošas darbības felodipīns) farmakokinētikas pētījumā ar noteiktu bērnu skaitu vecumā no 6 -16 gadiem (n=12) tiešu saistību starp vecumu un AUC, $C_{\max}$ un felodipīna pussabrukšanas periodu nepierāda.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Reproduktīvā toksicitāte

Auglības un vispārējās reproduktīvās spējas pētījumā žurkām, kas ārstētas ar felodipīnu, tika novērota dzemdību paildzināšanās, kas izraisīja smagas dzemdības/biežākus augļu un nesen dzimušu mazuļu nāves gadījumus grupās, kas saņēma vidējas un lielas devas. Šie efekti tika saistīti ar lielu felodipīna devu inhibējošo ietekmi uz dzemdes kontraktilitāti. Terapeitisku devu grupā žurkām auglības traucējumus nenovēroja.

Reproduktivitātes pētījumos trušiem tika novērota no devas atkarīga, atgriezeniska piena dziedzeru palielināšanās vecākiem un no devas atkarīgas pirkstu patoloģijas augļiem. Šādas anomālijas radās gadījumos, kad felodipīns tika lietots agrīnā augļa attīstības periodā (pirms 15. grūtniecības dienas).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Karnauba vasks, hidroksipropilceluloze, hidroksipropilmetil-celuloze, laktoze, mikrokristāliskā celuloze, polietilēnglikols, polioksil 40 hidroģenēta rīcineļļa, propilgallāts, nātrija alumīnija silikāts un nātrija stearilfumarāts, sarkanbrūnais dzelzs oksīds (E 172), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172) un titāna dioksīds (E 171).

6.2. Nesaderība

Nav minēta.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Tablešu pudelīte

30 tabletes

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav minēti.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

<i>Ilgstošās darbības tabletes pa 5 mg</i>	98-0305
<i>Ilgstošās darbības tabletes pa 10 mg:</i>	98-0304

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

<i>Ilgstošas darbības tabletes pa 5 mg:</i>	20.05.98./ 18.12.2003./ 02.02.2009.
<i>Ilgstošas darbības tabletes pa 10 mg:</i>	20.05.98./ 18.12.2003./ 02.02.2009.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2009.gada decembris