

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PLENDIL, 2,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett  
PLENDIL, 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett  
PLENDIL, 10 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2,5 või 5 või 10 mg felodipiini  
INN. *Felodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt. 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav tablett.

Toimeaine pikenenud vabastamine tagatakse hüdrofiilse geelmaatriksi abil.

PLENDIL 2,5 mg tablett on kollane, ümmargune, kaksikkumer tablett, tähistusega A/FL ühel ja 2,5 teisel küljel, läbimõõt 8,5 mm.

PLENDIL 5 mg tablett on roosa, ümmargune, kaksikkumer tablett, tähistusega A/Fm ühel ja 5 teisel küljel, läbimõõt 9 või 11 mm.

PLENDIL 10 mg tablett on punakaspruun, ümmargune, kaksikkumer tablett, tähistusega A/FE ühel ja 10 teisel küljel, läbimõõt 9 või 11 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon. Stenokardia.

#### 4.2 Annustamine

Ravimit tuleb võtta hommikul, neelata koos vedelikuga tervelt (ravimit ei tohi katki närida, purustada või imeda). Ravimit võib manustada ilma söögita või pärast kerget einet, mis ei sisalda liigselt rasva või süsivesikuid.

*Hüpertooniatõbi.*

Annustamine on individuaalne. Ravi alustatakse annusega 5 mg 1 kord ööpäevas. Vajadusel võib hiljem annust suurendada või lisada raviskeemi teine antihüpertensiivne ravim. Tavaline säilitusannus on 5...10 mg 1 kord ööpäevas. Eakate patsientide puhul tuleks kaaluda ravi alustamist annusega 2,5 mg 1 kord ööpäevas.

*Stenokardia.* Annustamine on individuaalne. Ravi alustatakse annusega 5 mg 1 kord ööpäevas, vajadusel võib annust suurendada 10 mg-ni 1 kord ööpäevas.

Felodipiini kasutamise kohta lastel kogemused puuduvad.

*Maksakahjustus*

Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ravimi annust vähendada (algannusena on soovitatav 2,5 mg ööpäevas).

### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni häirega patsientidel felodipiini farmakokineetika oluliselt ei muutu, seega ei ole nendel patsientidel ravimi annuste muutmise vajalik.

### **4.3 Vastunäidustused**

Rasedus.

Ülitundlikkus felodipiini, teiste dihidropüridiiniinide või ravimi mõne aine suhtes.

Kompenseerimata südamepuudulikkus.

Äge müokardiinfarkt.

Ebastabiilne stenokardia.

Kliiniliselt oluline aordistenoos.

Sarnaselt teistele kaltsiumikanali blokaatoritele tuleb PLENDIL-ravi lõpetada patsientidel, kellel areneb kardiogeenne šokk.

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Felodipiini, nagu teistegi arterioole laiendavate ravimite toimetel, võib harvadel juhtudel esineda märkimisväärsed hüpotensiooni, mis eelsoodumusega patsientidel võib põhjustada müokardi isheemiat. Puuduvad tõendid selle kohta, et PLENDIL oleks kasulik müokardiinfarkti teisesel ennetusel.

Puuduvad andmed PLENDILi toime ja ohutuse kohta maliigse hüpertensiooni korral.

Raskekujulise vasaku vatsakese puudulikkuse korral tuleb PLENDILi kasutada ettevaatusega.

Aordistenoosi, maksapuudulikkuse, raskekujulise neerupuudulikkuse (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) ning ägeda müokardiinfarktjärgse südamepuudulikkuse korral tuleb PLENDILi kasutada ettevaatusega.

Greipfruudimahla joomine viib maksimaalsete plasmatasemeteni ja biosaadavuse suurenemiseni (vt lõik 4.5).

### *Laktoositalumatus*

Tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik haigus nagu galaktoositalumatus, Lapp-laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Tsütokroom P450 3A4 süsteemi toimivate ravimite samaaegne manustamine võib mõjustada dihidropüridiini tüüpi kaltsiumiantagonistide (nt felodipiini) kontsentratsiooni plasmas.

Ensüümi inhibiitorite (tsimetidiin, ranitidiin, erütromütsiin, itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir, sakvinaaviir ja kinidiin ning mõned flavonoidid, mis sisalduvad nt greipfruudi mahlas) toimetel felodipiini kontsentratsioon plasmas suureneb.

Ensüümi indutseerijate (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, barbituraadid) toimetel võib felodipiini kontsentratsioon plasmas väheneda. Felodipiin võib tõsta takroliimuse kontsentratsiooni. Samaaegsel manustamisel tuleb jälgida takroliimuse kontsentratsiooni plasmas ning vajadusel takroliimuse annust muuta.

Felodipiin ei mõjuta tsüklosporiini kontsentratsiooni plasmas.

Felodipiini seondumine plasmavalkudega ei mõjuta teiste plasmavalkudega tugevalt seondunud ravimite, nagu varfariini, valkudega seondumata ravimi hulka.

### **4.6 Rasedus ja imetamine**

Felodipiin on raseduse ajal vastunäidustatud.

Felodipiin eritub rinnapiima. Kui imetav ema kasutab ravimit terapeutilistes annustes, siis on oht lootele ebatõenäoline, siiski võivad rinnaga toitvad naised ravimit kasutada vaid juhul, kui ravist saadav kasu ületab võimalikud ohud imikule.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravim ei ole liiklusohklik ega mõjusta võimet kasutada seadmeid, kuid arvestada tuleb, et kõrvaltoimetena võivad tekkida pearinglus ja väsimus.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Felodipiin võib, sarnaselt teistele arterioolide laiendajatele, põhjustada nahapunetust, peavalu, palpitatsioone, pearinglust, väsimust. Enamus neist kõrvaltoimetest on annusest sõltuvad ning ilmnevad ravi alguses või annuse suurendamisel. Need on mööduva iseloomuga ning vähenevad ravi jätkamisel.

Sarnaselt teistele dihidropüridiinidele võib ka felodipiini toimel tekkida annusest sõltuv pahkluu turse, mis on põhjustatud prekapillaarsest vasodilatatsioonist ja mitte vedeliku üldisest kogunemisest organismis.

Sarnaselt teistele kaltsiumikanalite blokaatoritele, võib väljendunud igemepõletiku või periodontiidi korral tekkida igemete kerge hüperplaasia. Suuhügieeni nõuete hoolikal järgimisel on võimalik seda vältida.

Kliinilistes ja pärast turustamisloa saamist läbiviidud uurimustes on ilmnenu allpool loetletud kõrvaltoimeid.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Väga harv (<1/10000)	Ülitundlikkusreaktsioonid (nt angioödeem, palavik)
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage (>1/100, <1/10)	Peavalu
	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Peeringlus, tundlikkuse häired
	Harv (>1/10000, <1/1000)	Teadvuskao tuse hood
<i>Südame häired:</i>	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Südame löögisageduse tõus, südame pekslemine
	Väga harv (<1/10000)	Südame löögisageduse tõusuga kulgev hüpotensioon, mis võib tundlikel isikutel ägestada valu südame piirkonnas
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Sage (>1/100, <1/10)	Perifeerne turse
<i>Seedetrakti häired:</i>	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Iiveldus, kõhuvalu
	Harv (>1/10000, <1/1000)	Oksendamine
	Väga harv (<1/10000)	Igemete koe vohamine, gingiviit
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Väga harv (<1/10000)	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Sage (>1/100, <1/10)	Õhetus
	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Lööbed, sügelus
	Harv (>1/10000, <1/1000)	Urtikaaria
	Väga harv (<1/10000)	Valgustundlikkusreaktsioonid, leukotsütoklastiline vaskuliit
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Harv (>1/10000, <1/1000)	Liigesvalu, lihaskoe valu

<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Väga harv (<1/10000)	Sagekusesus
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Harv (>1/10000, <1/1000)	Impotentsus/seksuaalfunktsiooni häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	Väsimus

## 4.9 Üleannustamine

*Nähud:* Üleannustamine võib põhjustada perifeerse vasodilatatsiooni, millega võib kaasneda märkimisväärne hüpotensioon, vahel bradükardia.

*Ravi:* Aktiivsüsi, vajadusel maoloputus.

Raske hüpotensiooni ravi on sümptomaatiline. Patsient tuleb asetada lamama selili ja tõsta tema jalad kõrgemale. Bradükardia korral tuleb manustada veeni 0,5...1 mg atropiini. Kui sellest ei piisa, tuleb plasmamahtu suurendada plasmaasendajate infusiooniga (glükoosi-, naatriumkloriidi- või dekstraanilahus). Kui ülaltoodud abinõud ei ole piisavad, võib manustada põhiliselt alfa-1-adrenomimeetilise toimega sümpatomimeetilisi ravimeid.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: peamiselt vaskulaarse toimega selektiivsed kaltsiumikanali blokaatorid, dihidropüridiini derivaadid,

ATC-kood: C08CA02

Felodipiin on vasoselektiivne kaltsiumikanalite blokaator, mis perifeerse vaskulaarse resistentsuse vähendamise teel langetab arteriaalset vererõhku. Felodipiin on väga selektiivne arterioolide silelihaste suhtes ja terapeutiliste annuste kasutamisel ei mõjuta südame kontraktiilsust või ülejuhtivust.

Felodipiin ei põhjusta ortostaatilist hüpotensiooni, sest tal puudub toime veenide silelihastesse või adrenergilisse vasomotoorsesse süsteemi.

Felodipiinil on vähene natriureetiline ja diureetiline toime, mistõttu vedeliku retensiooni ei teki.

Felodipiin on tõhus hüpertooniatõve kõigi raskusastmete ravis. Teda võib kasutada monoterapiana või suurema toime saavutamiseks kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega (beeta-adrenoblokaatorid, diureetikumid, ACE-inhibiitorid). Felodipiin alandab nii süstoolset kui diastoolset vererõhku ja teda võib kasutada isoleeritud süstoolse hüpertensiooni ravis.

Felodipiini antihüpertensiivne toime säilib samaaegse ravi korral mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega.

Felodipiini stenokardia- ja isheemiavastane toime seisneb koronaaride vaskulaarse resistentsuse vähenemise ning epikardiaalsete arterite ja arterioolide laienemise tõttu müokardi paranenud hapnikuga varustamises ja vähenenud hapnikunõudluses. Felodipiin toimib efektiivselt koronaarse vasospasmi korral. Felodipiini toimel tekkiv süsteemse vererõhu langus vähendab vasaku vatsakese järelkoormust ja müokardi hapnikuvajadust.

Felodipiini toimel paraneb koormustaluvus ja väheneb stenokardiahoogude sagedus stabiilse pingutusstenokardiaga patsientidel. Vasospastilise stenokardiaga patsientidel vähenevad nii sümptomaatiline kui nähtudeta kulgev müokardi isheemia.

Felodipiini võib stabiilse stenokardia ravis kasutada üksikravimina või kombinatsioonis beeta-adrenoblokaatoritega.

Felodipiin on efektiivne ja hästi talutud täiskasvanud patsientide poolt, sõltumata vanusest ja rassist. Kaasvate haiguste (südamepuudulikkus, bronhiaalastma ja obstruktiivne kopsuhaigus, alanenud

neerufunktsioon, suhkurtõbi, podagra, hüperlipideemia, Raynaud' tõbi) ning neeru transplantaadiga patsiendid taluvad felodipiini samuti hästi. Felodipiin ei mõjuta vere glükoosi- ja lipiidisisaldust.

*Toimekoht ja toimemehhanism.*

Felodipiini põhiline farmakodünaamiline omadus on tema väljendunud vaskulaarne selektiivsus. Arteriaalsete resistentsussoonte müogeenselt aktiivsed silelihased on eriti tundlikud felodipiinile. Felodipiin inhibeerib veresoone silelihasrakkude elektrilist ja kontraktilset aktiivsust toimides rakumembraanides paiknevatele kaltsiumikanalitele.

*Toime hemodünaamikale.*

Felodipiini peamiseks toimeks veresoonekonda on perifeerse vaskulaarse resistentsuse vähendamine, mis põhjustab vererõhu languse. Toime tugevus sõltub annusest. Üldiselt algab toime vererõhu langusele 2 tundi pärast esimest suukaudset annust, kestab vähemalt 24 tundi ja selle perioodi jooksul on madalaima ja kõrgeima toime suhe üle 50%.

Felodipiini plasmakontsentratsioonid on võrdelised kogu veresoonekonna perifeerse vastupanu ning vererõhu langusega.

*Toime südamele.*

Terapeutilistes annustes ei mõjuta felodipiin südame kontraktilsust, AV sõlme ülejuhtivust ega refraktaarsust. Südamepuudulikkusega patsientidel parandab felodipiin vasaku vatsakese funktsiooni, suurendades väljutusfraktsiooni ja löögimahtu, kuid ei põhjusta neurohormonaalset aktiivsiooni. Siiski ei näi felodipiin mõjustavat patsientide elulemust. Kõrgvererõhutõve või stenokardiaga patsientidel, kellel kaasneb vasaku vatsakese funktsioonihäire võib felodipiini kasutada. Olemasoleva vasaku vatsakese hüpertroofiaga patsientidel on antihüpertensiivne ravi felodipiiniga hüpertroofiat oluliselt vähendanud.

*Toime neerudele.*

Felodipiinil on naatriumi vähenenud tubulaarse tagasiimendumise tõttu natriureetiline ja diureetiline toime. Erinevalt teistest veresoone laiendavatest ravimitest, ei põhjusta felodipiin soola ja vee peetumist organismis. Felodipiin ei mõjuta kaaliumi eritust. Felodipiini toimel väheneb renovaskulaarne resistentsus ning normaalne glomerulaarfiltratsioon jääb muutumatuks. Neerufunktsiooni häirete korral võib glomerulaarfiltratsioon suurened. Felodipiin ei mõjuta albumiini eritumist uriiniga.

Tsüklosporiiniga ravitud neeru transplantaadi retsipientidel vähendab felodipiin vererõhku ning parandab verevarustust neerus ja glomerulaarfiltratsiooni. Felodipiin võib parandada ka siirdatud neeru varajast funktsiooni.

*Toime elulemusele ja haigestumusele.*

HOT uuringus (Hypertension Optimal Treatment Study) vaadeldi raskete südame-veresoonekonna tüsistuste (nt. äge müokardiinfarkt, insult, südasarum) esinemissagedust kõrgvererõhutõvega patsientidel. Patsiendid jagunesid rühmadesse, kus felodipiinil põhineva raviga oli eesmärgiks langetada diastoolse rõhu väärtus vastavalt kas  $\leq 90$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg või  $\leq 80$  mmHg-ni. Uuringus osales kokku 18790 kõrgvererõhutõvega patsienti (diastoolne RR 100-115 mmHg), vanuses 50...80 aastat, keda jälgiti keskmiselt 3,8 (3,3...4,9) aasta vältel. Patsiendid said raviks felodipiini nii üksikravimina kui kombineerituna beeta-blokaatoriga ja/või ACE-inhibiitoriga ja/või diureetikumiga. Uuringu tulemusena selgitati välja eelised, mis kaasnevad süstoolse ja diastoolse vererõhu langetamisega vastavalt 139 ja 83 mmHg-ni. DRR langetamisel 105 mmHg-lt 83 mmHg-le on võimalik ära hoida 5-10 rasket südame-veresoonekonnas avalduvat tüsistust 1000 patsiendi kohta, keda on ravitud 1 aasta jooksul. Tegemist on riski vähenemisega kuni 30%. Aktiivne vererõhu langetamine oli eriti tulemuslik suhkurtõvega patsientide alarühmas.

STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study) uuringus osales 6614 patsienti vanuses 70...84 aastat. Selle tulemused tõestasid dihidropüridiini tüüpi kaltsiumiantagonistide (felodipiini ja isradipiini) kasutamise kaasaegset preventiivset toimet kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele nagu teiste sageli kasutatavate antihüpertensiivsete ravimite - ACE-inhibiitorite, beeta-blokaatorite ja diureetikumide puhul.

Felodipiini kasutamise kohta hüpertensiivsetel pediaatrilistel patsientidel kliinilistes uuringutes on vähe kogemust. Randomiseeritud topeltpimedas 3-nädalases paralleelsete rühmadega uuringus primaarse hüpertensiooniga 6-16-aastastel lastel oli üks kord päevas manustatava felodipiini toime

annuses 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33) ja 10 mg (n=31) võrdne platseeboga. Uuringus ei õnnestunud näidata felodipiini toimet vererõhu langetamisel 6-16-aastastel lastel.

Felodipiini pikaajalist toimet kasvule, puberteedile ja üldisele arengule ei ole uuritud. Lapsena saadud vererõhku langetava ravi pikaajalist toimet kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamisele täiskasvanueas ei ole samuti kindlaks tehtud.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Imendumine ja jaotumine.*

Felodipiini manustatakse toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidena. Toimeaine imendub seedetraktis täielikult. Felodipiini biosaadavus on ligikaudu 15% ja see ei sõltu terapeutilises vahemikus annusest. Plasmavalkudega (peamiselt albumiinidega) seondub 99% felodipiinist. Retardtableti manustamisel on imendumise faas pikenenud, mis tagab ühtlase ravimi kontsentratsiooni plasmas 24 tunniks. Ravimi kontsentratsioon plasmas on proportsionaalses sõltuvuses manustatud annusest (terapeutilises vahemikus 2,5...10 mg).

### *Metabolism ja eritumine.*

Felodipiin metaboliseerub ülekaalukalt maksas ja isoleeritud metaboliidid on inaktiivsed. Felodipiini kliirens on kõrge – keskmine kliirens veres on 1200 ml/min. Kestva ravi korral ei ole kumulatsiooni täheldatud.

Eakatel patsientidel ning maksafunktsiooni häirete korral on ravimi kontsentratsioon plasmas suurem kui noorematel patsientidel. Puuduliku neerufunktsiooniga, sealhulgas hemodialüüsi patsientidel pole felodipiini farmakokineetika muutunud.

70% manustatud annusest eritub metaboliitidena uriiniga, ülejäänud roojaga. Vähem kui 0,5% manustatud annusest eritub muutumatult uriiniga.

Farmakokineetilises üksikannuselises uuringus (pikatoimeline felodipiin annuses 5 mg) piiratud hulga 6-16-aastaste laste seas (n=12) ei leitud kindlat seost vanuse ja felodipiini AUC, C<sub>max</sub> ja poolväärtusaja vahel.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### *Toksilisus reproduktiivsele süsteemile.*

Rottidel läbi viidud fertiilsust ja üldist reproduktiivset käitumist käsitlevas uuringus ilmnes sünnitustegevuse pikenedamine, mis väljendus raskemas sünnitustegevuses/lootesurmades ja varase postnataalse perioodi surmade suurenenud arvus keskmist ja kõrgemat annust saanud rühmades. Selle põhjuseks peetakse felodipiini suurte annuste toimet vähendada emaka kontraktiilsust. Terapeutiliste annuste kasutamisel ei täheldatud rottide puhul mingit toimet fertiilsusele.

Reproduktsiooni käsitlevates küülikutel on ilmnunud annusest sõltuvat pöörduvat rinnanäärmete suurenemist emasloomal ja annusest sõltuvat sõrmeluude anomaaliat loodetel. Loodel tekkisid anomaaliad, kui felodipiini manustati varases looteperioodis (enne 15 tiinuspäeva).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Karnauba vaha,  
Hüdroksüpropüültselluloos\*,  
Hüdroksüpropüülmetüültselluloos,  
Raudoksiid E 172,  
Laktoos, veevaba,  
Mikrokristalne tselluloos,  
Polüetüleenglükool 6000,

Polüoksüül 40 hüdrogeniseeritud riitsinusõli,  
Propüülgallaat,  
Naatriumalumiinium silikaat,  
Naatriumstearüülfumaraat,  
Titaandioksiid E171,  
Puhastatud vesi.

\* ainult felodipiin ER 9 mm tablettis

## **6.2 Sobimatus**

Pole täheldatud

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Toatemperatuuril kuni 30 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kõrge tihedusega polüetüleenpurk polüpropüleenist korgiga. 30 või 100 tabletti purgis.

## **6.6 Kasutamisk juhend**

Pole kohaldatav.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AstraZeneca AB  
S-151 85 Södertälje  
Rootsi

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

PLENDIL, 2,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid: 165697

PLENDIL, 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid: 146696

PLENDIL, 10 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid: 146796

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

PLENDIL, 2,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid: 09.05.1997/14.12.2007

PLENDIL, 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid: 25.10.1996/14.12.2007

PLENDIL, 10 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid: 25.10.1996/14.12.2007

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2010