

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Plendil retard 2,5 mg - Filmtabletten

Plendil retard 5 mg – Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 2,5 mg Felodipin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 28 mg Lactose und 2,5 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.).

Jede Tablette enthält 5 mg Felodipin

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 28 mg Lactose und 5 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Die Tablette ist gelb, rund, bikonvex mit der Prägung „A/FL“ auf der einen und „2.5“ auf der anderen Seite und einem Durchmesser von 8,5 mm.

Die Tablette ist rosafarben, rund, bikonvex mit der Prägung „A/Fm“ auf der einen und „5“ auf der anderen Seite und einem Durchmesser von 9 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Stabile Angina pectoris

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

*Hypertonie*

Die Dosis sollte individuell angepasst werden. Die Behandlung kann mit 5 mg 1-mal täglich begonnen werden. In Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten kann die Dosis gegebenenfalls auf 2,5 mg täglich gesenkt oder auf 10 mg täglich gesteigert werden. Falls erforderlich, kann ein anderes blutdrucksenkendes Arzneimittel zusätzlich eingenommen werden. Die Standarderhaltungsdosis beträgt 5 mg 1-mal täglich.

### *Angina pectoris*

Die Dosis sollte individuell angepasst werden. Die Behandlung sollte mit 5 mg 1-mal täglich begonnen und, falls erforderlich, auf 10 mg 1-mal täglich erhöht werden.

### *Ältere Patienten*

Zu Behandlungsbeginn sollte die niedrigste verfügbare Dosis in Erwägung gezogen werden.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion können erhöhte Felodipin-Plasmakonzentrationen aufweisen und auf eine geringere Dosis ansprechen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Kinder und Jugendliche*

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien mit der Anwendung von Felodipin bei Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

## Art der Anwendung

Die Tabletten sollten morgens und mit Wasser eingenommen werden. Um die Retard-Eigenschaften der Tablette zu bewahren, dürfen die Tabletten nicht geteilt, zerstoßen oder zerkaut werden. Die Tabletten können unabhängig von einer Mahlzeit oder nach einer leichten fett- und kohlenhydratarmen Mahlzeit eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Schwangerschaft
- Überempfindlichkeit gegen Felodipin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Akuter Myokardinfarkt
- Instabile Angina pectoris
- Häodynamisch signifikante Herzklappenobstruktion
- Dynamische hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Felodipin wurde bei der Behandlung von hypertensiven Notfällen nicht untersucht.

Felodipin kann eine ausgeprägte Hypotonie mit anschließender Tachykardie hervorrufen. Dies kann bei dafür empfänglichen Patienten zu einer myokardialen Ischämie führen.

Felodipin wird über die Leber abgebaut. Folglich können bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Leberfunktion höhere therapeutische Konzentrationen und ein stärkeres Ansprechen erwartet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die CYP3A4-Enzyme stark induzieren bzw. inhibieren, führt zu einer übermäßig verringerten bzw. erhöhten Felodipin-Plasmakonzentration. Daher sollten solche Kombinationen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Plendil enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Plendil enthält Macrogolglycerolhydroxystearat, das Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann.

Es wurde über eine leichte Zahnfleischschwellung bei Patienten mit ausgeprägter Gingivitis/Parodontitis berichtet. Die Schwellung kann durch sorgsame Mundhygiene verhindert oder rückgängig gemacht werden.

Natrium Gehalt:

Plendil enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Felodipin wird in der Leber durch Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die in das CYP3A4-Enzymsystem eingreifen, können die Felodipin-Plasmakonzentration beeinflussen.

##### **Enzym-Wechselwirkungen**

Enzyminhibierende und enzyminduzierende Substanzen des Cytochroms-P450-Isoenzyms 3A4 können die Felodipin-Plasmakonzentration beeinflussen.

##### *Wechselwirkungen, die zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Felodipin führen*

Es wurde gezeigt, dass CYP3A4-Enzyminhibitoren eine Erhöhung der Felodipin-Plasmakonzentrationen verursachen. Bei gleichzeitiger Gabe von Felodipin und dem starken CYP3A4-Inhibitor Itraconazol erhöhten sich  $C_{max}$  und AUC von Felodipin um das 8-Fache bzw. das 6-Fache. Bei gleichzeitiger Gabe von Felodipin und Erythromycin waren  $C_{max}$  und die AUC von Felodipin jeweils um etwa das 2,5-Fache erhöht. Cimetidin erhöhte die  $C_{max}$  und AUC von Felodipin um ca. 55 %. Die Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden.

Im Falle von klinisch signifikanten Nebenwirkungen aufgrund erhöhter Felodipin-Exposition bei Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte eine Anpassung der Felodipin-Dosis und/oder das Absetzen des CYP3A4-Inhibitors in Erwägung gezogen werden.

Beispiele:

- Cimetidin
- Erythromycin
- Itraconazol
- Ketoconazol
- HIV-Proteasehemmer (z. B. Ritonavir)
- Bestimmte Flavonoide, die in Grapefruitsaft enthalten sind

Felodipin-Tabletten sollten nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

##### *Wechselwirkungen, die zu einer verringerten Plasmakonzentration von Felodipin führen*

Es wurde gezeigt, dass Enzyminduktoren des Cytochrom-P450-3A4-Systems zu einer Verringerung der Felodipin-Plasmakonzentrationen führen. Bei gleichzeitiger Gabe von Felodipin und Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital waren die  $C_{max}$  und die AUC von Felodipin um 82 % bzw. 96 % verringert. Die Kombination mit starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden.

Falls es aufgrund der verringerten Felodipin-Exposition bei Kombination mit starken CYP3A4-Induktoren zu einem Wirkungsverlust kommt, sollte eine Anpassung der Felodipin-Dosis und/oder das Absetzen des CYP3A4-Induktors in Erwägung gezogen werden.

Beispiele:

- Phenytoin
- Carbamazepin
- Rifampicin
- Barbiturate
- Efavirenz
- Nevirapin
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

### **Zusätzliche Wechselwirkungen**

Tacrolimus: Felodipin kann die Konzentration von Tacrolimus erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte die Tacrolimus-Serumkonzentration kontrolliert werden. Die Tacrolimus-Dosis muss möglicherweise angepasst werden.

Ciclosporin: Felodipin beeinflusst nicht die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

Felodipin sollte nicht während der Schwangerschaft gegeben werden. In nichtklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten sich Auswirkungen auf die fetale Entwicklung, die auf die pharmakologische Wirkung von Felodipin zurückgeführt werden.

### **Stillzeit**

Felodipin wurde in der Muttermilch nachgewiesen. Da nur unzureichende Daten zur möglichen Auswirkung auf den Säugling vorliegen, wird eine Behandlung während der Stillzeit nicht empfohlen.

### **Fertilität**

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Felodipin auf die Fertilität der Patienten vor. In einer nichtklinischen Reproduktionsstudie bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3) zeigten sich bei Dosen, die in etwa den therapeutischen entsprachen, zwar Auswirkungen auf die fetale Entwicklung, aber keine Auswirkung auf die Fruchtbarkeit.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Felodipin hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Patienten, die Felodipin einnehmen, unter Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel oder Müdigkeit leiden, kann das Reaktionsvermögen beeinträchtigt sein. Insbesondere zu Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Felodipin kann Flush, Kopfschmerzen, Palpitationen, Schwindel und Müdigkeit hervorrufen. Die meisten dieser Nebenwirkungen sind dosisabhängig und treten zu Beginn der Behandlung oder nach Dosiserhöhung auf. Sollten solche Nebenwirkungen auftreten, sind diese in der Regel vorübergehend und bilden sich nach einiger Zeit zurück.

Dosisabhängige Knöchelschwellungen können bei Patienten auftreten, die mit Felodipin behandelt werden. Dies resultiert aus präkapillarer Vasodilatation und steht nicht in Zusammenhang mit einer allgemeinen Flüssigkeitsretention.

Es wurde über eine leichte Zahnfleischschwellung bei Patienten mit ausgeprägter Gingivitis/Parodontitis berichtet. Die Schwellung kann durch sorgsame Mundhygiene verhindert oder rückgängig gemacht werden.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und in der Überwachung nach Zulassung erfasst.

Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert:

Sehr häufig  $\geq 1/10$

Häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$

Gelegentlich  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$

Selten  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$

Sehr selten  $< 1/10.000$

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig Gelegentlich	Kopfschmerzen Schwindel, Parästhesien
<i>Herzerkrankungen</i>	Gelegentlich	Tachykardie, Palpitationen
<i>Gefäßkrankungen</i>	Häufig Gelegentlich Selten	Flush Hypotonie Synkope
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gelegentlich Selten Sehr selten	Übelkeit, Bauchschmerzen Erbrechen Gingivahyperplasie, Gingivitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Sehr selten	Anstieg der Leberenzyme
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Gelegentlich Selten Sehr selten	Hautausschlag, Pruritus Urtikaria Photosensibilität, leukozytoklastische Vaskulitis
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Selten	Arthralgie, Myalgie
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Sehr selten	Pollakisurie
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Selten	Impotenz/sexuelle Funktionsstörungen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig Gelegentlich Sehr selten	Periphere Ödeme Müdigkeit Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Angioödem, Fieber

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

### *Symptome*

Eine Überdosierung kann zu übermäßiger Erweiterung der peripheren Blutgefäße mit ausgeprägter Hypotonie und manchmal Bradykardie führen.

### *Maßnahmen*

Falls angebracht: Aktivkohle, Magenspülung innerhalb von einer Stunde nach der Einnahme.

Bei sehr schwerer Hypotonie sollte mit einer symptomatischen Behandlung begonnen werden.

Der Patient sollte waagrecht mit erhöhten Beinen gelagert werden. Falls gleichzeitig eine Bradykardie vorliegt, sollte 0,5-1,0 mg Atropin intravenös verabreicht werden. Falls dies nicht ausreicht, sollte das Plasmavolumen durch Infusion von z. B. Glucose, Kochsalzlösung oder Dextran erhöht werden. Sympathomimetische Arzneimittel mit maßgeblichem Effekt auf den Alpha-1-Rezeptor können bei nicht ausreichender Wirkung der oben genannten Maßnahmen gegeben werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumkanalblocker, Dihydropyridin-Derivate;  
ATC-Code: C08CA02

#### Wirkmechanismus

Felodipin ist ein vasoselektiver Calciumantagonist, der den arteriellen Blutdruck durch Verringerung des systemischen Gefäßwiderstandes absenkt. Aufgrund der hohen selektiven Wirkung an der glatten Muskulatur der Arteriolen hat Felodipin in therapeutischen Dosen keine direkte Wirkung auf die kardiale Kontraktilität oder Erregungsleitung. Da Felodipin keine Wirkung auf die venöse glatte Muskulatur oder auf die adrenerge vasomotorische Regulation hat, ist Felodipin nicht mit dem Auftreten von orthostatischer Hypotension verbunden.

Felodipin hat eine leichte natriuretische/diuretische Wirkung und es kommt nicht zur Flüssigkeitsretention.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Felodipin ist bei allen Hypertoniestadien wirksam. Es kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln, z. B. Beta-Rezeptorenblockern, Diuretika oder ACE-Hemmern, angewendet werden, um eine höhere blutdrucksenkende Wirkung zu erzielen.

Felodipin reduziert sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck und kann bei isolierter systolischer Hypertonie angewendet werden.

Aufgrund der verbesserten Bilanz des myokardialen Sauerstoffangebots und Sauerstoffbedarfs hat Felodipin anti-anginöse und anti-ischämische Wirkungen. Der koronare Gefäßwiderstand ist verringert und die Koronardurchblutung und die myokardiale Sauerstoffversorgung werden durch Felodipin aufgrund der Dilatation der epikardialen Arterien und Arteriolen erhöht. Die durch Felodipin bewirkte Reduzierung des systemischen Blutdrucks führt zu einer geringeren linksventrikulären Nachlast und geringerem myokardialen Sauerstoffbedarf.

Bei Patienten mit stabiler belastungsinduzierter Angina pectoris verbessert Felodipin die körperliche Belastbarkeit und reduziert Angina-pectoris-Anfälle. Felodipin kann bei Patienten mit stabiler Angina pectoris als Monotherapie oder in Kombination mit Beta-Rezeptorenblockern angewendet werden.

#### *Hämodynamische Wirkungen*

Die primäre hämodynamische Wirkung von Felodipin besteht in der Reduktion des totalen peripheren Gefäßwiderstandes, was zu einer Abnahme des Blutdrucks führt. Diese Wirkungen sind dosisabhängig. Im Allgemeinen zeigt sich eine Blutdrucksenkung 2 Stunden nach der ersten Dosis und hält für mindestens 24 Stunden an, wobei das Trough/Peak-Verhältnis gewöhnlich weit über 50 % beträgt.

Es besteht eine positive Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen von Felodipin und der Verringerung des totalen peripheren Widerstands und des Blutdrucks.

#### *Kardiale Wirkungen*

Felodipin hat in therapeutischen Dosierungen keine Wirkung auf die Kontraktilität des Herzens, die atrioventrikuläre Erregungsüberleitung oder auf die Refraktärität.

Eine antihypertensive Behandlung mit Felodipin ist mit einem erheblichen Rückgang einer vorbestehenden linksventrikulären Hypertrophie verbunden.

#### *Renale Wirkungen*

Felodipin hat einen natriuretischen und diuretischen Effekt aufgrund der reduzierten tubulären Rückresorption des gefilterten Natriums. Felodipin hat keinen Einfluss auf die tägliche Kaliumausscheidung. Der renale Gefäßwiderstand wird durch Felodipin verringert. Felodipin beeinflusst nicht die Albuminausscheidung im Urin.

Bei Nierentransplantat-Empfängern, die mit Ciclosporin behandelt werden, senkt Felodipin den Blutdruck und verbessert sowohl den renalen Blutfluss als auch die glomeruläre Filtrationsrate. Felodipin kann auch die frühe Nierentransplantatfunktion verbessern.

#### Klinische Wirksamkeit

In der HOT-*(Hypertension Optimal Treatment)*-Studie wurde die Wirkung auf größere kardiovaskuläre Ereignisse (d. h. akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod) in Relation zu den Zielwerten für den diastolischen Blutdruck von  $\leq 90$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg und  $\leq 80$  mmHg und dem tatsächlich erreichten Blutdruck mit Felodipin als Basis-Therapie untersucht.

Insgesamt wurden 18.790 Bluthochdruck-Patienten (diastolische Werte 100-115 mmHg) im Alter von 50-80 Jahren über einen mittleren Zeitraum von 3,8 Jahren (Spannweite 3,3-4,9) beobachtet. Felodipin wurde als Monotherapie oder in Kombination mit einem Betablocker und/oder einem ACE-Hemmer und/oder einem Diuretikum eingenommen. Die Studie wies den Nutzen der Senkung des systolischen Wertes auf 139 mmHg bzw. des diastolischen Wertes auf 83 mmHg nach.

Gemäß der STOP-2-(*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2*)-Studie, die mit 6.614 Patienten im Alter von 70-84 Jahren durchgeführt wurde, zeigten Dihydropyridin-Calciumantagonisten (Felodipin und Isradipin) die gleiche vorbeugende Wirkung im Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität wie andere häufig eingesetzte Klassen blutdrucksenkender Arzneimittel – ACE-Hemmer, Betablocker und Diuretika.

### Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Felodipin bei Kindern und Jugendlichen mit Bluthochdruck vor. In einer randomisierten, doppelblinden, 3-wöchigen Parallelgruppenstudie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-16 Jahren mit primärer Hypertonie wurden die blutdrucksenkenden Wirkungen von Felodipin in der Dosierung von 1-mal täglich 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33) und 10 mg (n=31) mit Placebo (n=35) verglichen. Die Studie konnte die Wirksamkeit von Felodipin im Hinblick auf die Senkung des Blutdrucks bei Kindern im Alter von 6-16 Jahren nicht nachweisen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Langzeitwirkungen von Felodipin auf das Wachstum, die Pubertät und die allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirkung der blutdrucksenkenden Therapie als Therapie in der Kindheit zur Reduzierung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde ebenfalls nicht untersucht.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Felodipin wird als Retardtabletten angewendet und wird aus diesen vollständig in den Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit von Felodipin beträgt ca. 15 % und ist innerhalb des therapeutischen Dosisbereiches dosisunabhängig. Die Retardierung der Tablette führt zu einer verlängerten Resorptionsphase von Felodipin. Dies bewirkt innerhalb des therapeutischen Bereichs gleichmäßige Felodipin-Plasmakonzentrationen über 24 Stunden. Maximale Blutplasmaspiegel ( $t_{max}$ ) werden mit der Retardformulierung nach 3 bis 5 Stunden erreicht. Die Resorptionsrate, nicht aber das Ausmaß der Resorption von Felodipin ist **erhöht**, wenn es gleichzeitig mit fettreicher Nahrung eingenommen wird.

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Felodipin beträgt ca. 99 %. Es wird vorwiegend an die Albuminfraktion gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 10 l/kg.

### Biotransformation

Felodipin wird intensiv in der Leber durch Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4) metabolisiert und alle identifizierten Metabolite sind inaktiv. Mit einer mittleren Plasmaclearance von 1200 ml/min ist Felodipin ein Arzneimittel mit hoher Clearance. Es kommt bei Langzeitanwendung zu keiner signifikanten Kumulation.

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion haben im Schnitt höhere Felodipin-Plasmakonzentrationen als jüngere Patienten. Die Pharmakokinetik von Felodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich Hämodialyse-Patienten unverändert.

### Elimination

Die Halbwertszeit von Felodipin in der Eliminationsphase beträgt ca. 25 Stunden und der Steady State wird nach 5 Tagen erreicht. Bei Langzeitanwendung besteht kein Risiko einer Kumulation. Ungefähr 70 % einer verabreichten Dosis werden als Metabolite im Urin ausgeschieden; der übrige Anteil wird

über die Faeces ausgeschieden. Weniger als 0,5 % einer Dosis wird unverändert im Urin wiedergefunden.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die Plasmakonzentrationen sind im therapeutischen Dosisbereich von 2,5-10 mg direkt proportional zur Dosis.

#### Kinder und Jugendliche

Eine pharmakokinetische Einzeldosis-Studie (Felodipin 5 mg mit verzögerter Wirkstofffreisetzung) mit einer begrenzten Anzahl von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren (n=12) ergab keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen dem Alter und der AUC, der C<sub>max</sub> oder der Halbwertszeit von Felodipin.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### *Reproduktionstoxizität*

In einer Studie zur Fertilität und zur allgemeinen Reproduktionsfähigkeit bei mit Felodipin behandelten Ratten wurde in den Gruppen, die eine mittlere bzw. hohe Dosis erhalten hatten, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs beobachtet, die eine schwere Geburt/erhöhte fetale Sterblichkeit und frühe postnatale Sterblichkeit verursachte. Diese Wirkungen wurden auf die hemmende Wirkung von hochdosiertem Felodipin auf die Kontraktilität des Uterus zurückgeführt. Es wurden keine Störungen der Fertilität beobachtet, wenn Dosen im therapeutischen Bereich an Ratten verabreicht wurden.

Reproduktionsstudien mit Kaninchen haben eine dosisbezogene reversible Vergrößerung der Brustdrüsen beim Muttertier und dosisbezogene digitale Anomalien beim Fetus gezeigt. Diese Anomalien beim Fetus wurden hervorgerufen, wenn Felodipin während der frühen fetalen Entwicklung verabreicht wurde (vor Tag 15 der Schwangerschaft). In einer Reproduktionsstudie mit Affen wurde eine Fehlstellung der distalen Phalangen bemerkt.

Es gab keine weiteren präklinischen Befunde, die als bedenklich angesehen wurden, und bei den Reproduktionsbefunden wird davon ausgegangen, dass diese mit der pharmakologischen Wirkung von Felodipin in Zusammenhang stehen, wenn das Arzneimittel normotensiven Tieren verabreicht wird. Die Relevanz dieser Befunde für Patienten, die Felodipin erhalten, ist nicht bekannt. In den in der internen Datenbank zur Patientensicherheit enthaltenen Informationen sind jedoch keine berichteten klinischen Ereignisse im Hinblick auf Veränderungen der Phalangen bei Feten/Neugeborenen enthalten, bei denen es *in utero* zu einer Felodipin-Exposition gekommen war.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Hyprolose  
Hypromellose 50 mPa·s  
Hypromellose 10.000 mPa·s  
Lactose  
Mikrokristalline Cellulose  
Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.)  
Propylgallat (Ph.Eur.)

Aluminium-Natrium-Silicat  
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur)

#### Tablettenüberzug

Plendil 2,5 mg - Filmtabletten:

Carnaubawachs  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Hypromellose 6 mPa·s  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E 171)

Plendil 5 mg - Filmtabletten:

Carnaubawachs  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Hypromellose 6 mPa·s  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E 171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Plendil retard 2,5 mg – Filmtabletten: 2 Jahre

Plendil retard 5 mg – Filmtabletten: 3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Hochdichte Polyethylenflasche mit einem Schnappdeckel aus Polypropylen  
PVC/PVDC-Blisterpackung und Aluminiumblister

#### 2,5 mg Tabletten

##### Blisterpackung

20 Tabletten (Blisterpackung)  
28 Tabletten (Kalenderblisterpackung)  
30 Tabletten (Blisterpackung)  
50 Tabletten (Einzeldosiseinheit)  
98 Tabletten (Kalenderblisterpackung)  
100 Tabletten (Blisterpackung)

##### Flaschen

30 Tabletten (Flasche)  
100 Tabletten (Flasche)  
500 Tabletten (Flasche zur Dosisabgabe)

#### 5 mg Tabletten

##### Blisterpackung

14 Tabletten (Kalenderblisterpackung)

20 Tabletten (Blisterpackung)  
28 Tabletten (Kalenderblisterpackung)  
30 Tabletten (Blisterpackung)  
50 Tabletten (Einzeldosiseinheit)  
90 Tabletten (Blisterpackung)  
98 Tabletten (Kalenderblisterpackung)  
100 Tabletten (Blisterpackung)

#### Flaschen

30 Tabletten (Flasche)  
100 Tabletten (Flasche und Flasche zur Dosisabgabe)  
500 Tabletten (Flasche zur Dosisabgabe)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Glenwood GmbH  
Pharmazeutische Erzeugnisse  
Arabellastr.17  
81925 München  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Plendil retard 2,5 mg – Filmtabletten:  
Z.Nr.: 1-20.523  
Plendil retard 5 mg – Filmtabletten:  
Z.Nr.: 1-18766

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

#### Datum der Erteilung der Zulassung

Plendil retard 2,5 mg – Filmtabletten: 24. Juni 1994  
Plendil retard 5 mg – Filmtabletten: 20. September 1989

#### Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

Plendil retard 2,5 mg – Filmtabletten: 25.November 2013  
Plendil retard 5 mg – Filmtabletten: 25.November 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

05 2023

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig