

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Plendil<sup>®</sup>, 2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem  
Plendil<sup>®</sup>, 5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: felodipin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Plendil, tablete sa produženim oslobađanjem, 2,5 mg:*

Jedna tableta sadrži 2,5 mg felodipina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, makrogolglicerolhidroksistearat 40.

Jedna tableta sadrži 28 mg laktoze i 2,5 mg makrogolglicerolhidroksistearata 40.

*Plendil, tablete sa produženim oslobađanjem, 5 mg:*

Jedna tableta sadrži 5 mg felodipina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, makrogolglicerolhidroksistearat 40.

Jedna tableta sadrži 28 mg laktoze i 5 mg makrogolglicerolhidroksistearata 40.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete sa produženim oslobađanjem.

*Plendil, tablete sa produženim oslobađanjem, 2,5 mg:*

Okrugle, bikonveksne film tablete žute boje, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku "A" iznad "FL", i oznaku "2.5" sa druge strane.

*Plendil, tablete sa produženim oslobađanjem, 5 mg:*

Okrugle, bikonveksne film tablete ružičaste boje, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku "A" iznad "Fm", i oznaku "5" sa druge strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Stabilna angina pectoris

#### 4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

### *Hipertenzija*

Dozu treba prilagoditi individualnim potrebama pacijenta. Terapija se može započeti dozom od 5 mg jednom dnevno. U zavisnosti od odgovora pacijenta, gde je to moguće, doza se može smanjiti na 2,5 mg ili povećati na 10 mg dnevno. Ako je potrebno, može se dodati još neki antihipertenzivni lek. Uobičajena doza održavanja je 5 mg jednom dnevno.

### *Angina pectoris*

Dozu treba prilagoditi individualnim potrebama pacijenta. Terapiju treba započeti sa 5 mg jednom dnevno, i ako je potrebno, povećati do 10 mg jednom dnevno.

### *Stariji pacijenti*

Potrebno je razmotriti primenu najmanje doze kao inicijalne.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre mogu imati povećane koncentracije felodipina u plazmi i mogu reagovati na terapiju manjim dozama (videti odeljak 4.4).

### *Pedijatrijska populacija*

Iskustva sa primenom felodipina kod pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom u kliničkim ispitivanjima su ograničena (videti odeljke 5.1 i 5.2).

### Način primene

Tablete treba uzeti ujutru i progutati sa vodom. Da bi se zadržala svojstva produženog oslobađanja, tablete se ne smeju deliti, mrviti ili žvakati. Tablete sa produženim oslobađanjem mogu se uzeti na prazan stomak, ili uz lakši obrok koji ima nizak sadržaj masti i ugljenih hidrata.

## **4.3. Kontraindikacije**

- Trudnoća
- Preosetljivost na felodipin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Dekompenzovana srčana insuficijencija
- Akutni infarkt miokarda
- Nestabilna angina pectoris
- Hemodinamski značajna opstrukcija srčanih zalistaka
- Dinamska opstrukcija izlaznog trakta srca

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Efikasnost i bezbednost primene felodipina u terapiji hipertenzivnih kriza nije ispitana.

Felodipin može izazvati značajnu hipotenziju sa kasnijom tahikardijom. Ovo može dovesti do ishemije miokarda kod osetljivih pacijenata.

Felodipin se eliminiše putem jetre. Stoga, mogu se očekivati veće terapijske koncentracije i jači odgovor kod pacijenata sa očigledno smanjenom funkcijom jetre (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena lekova koji su snažni induktori ili inhibitori izoenzima CYP3A4 uzrokuje značajno smanjenje odnosno povećanje koncentracije felodipina u plazmi. Stoga, takve kombinacije treba izbegavati (videti odeljak 4.5).

Lek Plendil sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Plendil sadrži makrogolglicerolhidroksistearat 40 (ricinusovo ulje polioksil, hidrogenizovano), koje može izazvati stomadne tegobe i dijareju.

Prijavljena je blaga hiperplazija gingiva kod pacijenata sa izraženim gingivitisom/peridontitisom. Ovo uvećanje se može izbeći ili izlečiti pažljivom oralnom higijenom.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Felodipin se metaboliše u jetri putem citohroma P450 3A4 (CYP3A4). Istovremena primena supstanci koje utiču na aktivnost enzimskog sistema CYP3A4 može uticati na koncentracije felodipina u plazmi.

##### Interakcije na nivou enzima

Supstance koje inhibiraju ili indukuju izoenzim 3A4 citohroma P450 mogu uticati na koncentracije felodipina u plazmi.

##### *Interakcije koje dovode do povećanja koncentracije felodipina u plazmi*

Dokazano je da inhibitori izoenzima CYP3A4 dovode do povećanja koncentracije felodipina u plazmi. Vrednost  $C_{max}$  felodipina se povećala 8 puta, a vrednost PIK 6 puta pri istovremenoj primeni felodipina sa itrakonazolom, snažnim inhibitorom izoenzima CYP3A4. Kada je felodipin primenjivan istovremeno sa eritromicinom, vrednosti  $C_{max}$  i PIK felodipina su bile povećane približno 2,5 puta. Cimetidin je povećao vrednosti  $C_{max}$  i PIK felodipina za približno 55%. Kombinaciju felodipina sa snažnim inhibitorima izoenzima CYP3A4 treba izbegavati.

U slučaju pojave klinički značajnih neželjenih događaja usled povećane izloženosti felodipinu, primenjenom u kombinaciji sa snažnim inhibitorima izoenzima CYP3A4, treba razmotriti prilagođavanje doze felodipina i/ili obustavljanje terapije inhibitorom enzima CYP3A4.

Primeri:

- cimetidin
- eritromicin
- itrakonazol
- ketokonazol
- lekovi za terapiju HIV-a/inhibitori proteaze (npr. ritonavir)
- određeni flavonoidi prisutni u soku grejpfruta

Tablete felodipina ne treba uzimati zajedno sa sokom od grejpfruta.

##### *Interakcije koje dovode do smanjenja koncentracije felodipina u plazmi*

Dokazano je da enzimski induktori sistema citohroma P450 3A4 dovode do smanjenja koncentracije felodipina u plazmi. Kada je felodipin primenjivan istovremeno sa karbamazepinom, fenitoinom ili fenobarbitalom, vrednost  $C_{max}$  je smanjena za 82%, a vrednost PIK-a za 96%. Kombinacije felodipina sa snažnim induktorima izoenzima CYP3A4 treba izbegavati.

U slučaju izostanka efikasnosti usled smanjene izloženosti felodipinu, pri kombinovanoj primeni sa snažnim induktorima izoenzima CYP3A4, treba razmotriti prilagođavanje doze felodipina i/ili obustavljanje primene induktora izoenzima CYP3A4.

Primeri:

- fenitoin
- karbamazepin
- rifampicin
- barbiturati
- efavirenc
- nevirapin
- kantarion (lat. *Hypericum perforatum*)

#### Ostale interakcije

Takrolimus: Felodipin može da poveća koncentraciju takrolimusa. Kada se primenjuju zajedno, treba pratiti koncentraciju takrolimusa u serumu i prema potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.

Ciklosporin: Felodipin ne utiče na koncentracije ciklosporina u plazmi.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Felodipin se ne sme primenjivati tokom trudnoće. U prekliničkim ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, primećene su promene u razvoju fetusa, za koje se smatra da su nastale usled farmakološkog dejstva felodipina.

#### Dojenje

Dokazano je prisustvo felodipina u majčinom mleku, pa se zbog nedovoljno podataka o mogućem uticaju na odojče ne preporučuje primena felodipina tokom dojenja.

#### Plodnost

Nema podataka o uticaju felodipina na plodnost kod pacijenata. U prekliničkim studijama reproduktivne toksičnosti na pacovima (videti odeljak 5.3), primećen je uticaj na razvoj fetusa, ali nije zabeležen uticaj na plodnost pri dozama približno jednakim terapijskoj dozi.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Felodipin ima slab ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ako pacijenti na terapiji felodipinom imaju glavobolju, mučninu, vrtoglavicu ili osećaju umor, sposobnost njihovog reagovanja može biti smanjena.

Poseban oprez je potreban na početku terapije.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Felodipin može izazvati nalete crvenila, glavobolju, palpitacije, vrtoglavicu i umor. Većina ovih neželjenih reakcija je dozno zavisna i javljaju se na početku terapije ili nakon povećanja doze. Ukoliko se ovakve neželjene reakcije jave, obično su prolazne i vremenom se smanjuju.

Kod pacijenata na terapiji felodipinom može se javiti oticanje zglobova koje je dozno zavisno. Uzrokovano je prekapilarnom vazodilatacijom i nije povezano sa sistemskim zadržavanjem tečnosti.

Prijavljena je blaga hiperplazija gingive kod pacijenata sa izraženim gingivitisom/peridontitisom. Ovo uvećanje se može izbeći ili izlečiti pažljivom oralnom higijenom.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije prijavljene su u kliničkim ispitivanjima i tokom perioda postmarketinškog praćenja. Koriste se sledeće kategorije učestalosti:

Veoma često  $\geq 1/10$

Često  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Povremeno  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$

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

Veoma retko  $< 1/10000$

| <b>Klasa Sistema Organa</b>                                 | <b>Učestalost</b>                       | <b>Neželjena reakcija</b>   |
|---|---|---|
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i>                           | Često<br>Povremeno                      | Glavobolja<br>Vrtoglavica, parestezija  |
| <i>Kardiološki poremećaji</i>                               | Povremeno                               | Tahikardija, palpitacije  |
| <i>Vaskularni poremećaji</i>                                | Često<br>Povremeno<br>Retko             | Naleti crvenila<br>Hipotenzija<br>Sinkopa   |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i>                        | Povremeno<br>Retko<br>Veoma retko       | Mučnina, bol u abdomenu<br>Povraćanje<br>Hiperplazija gingive, gingivitis                         |
| <i>Hepatobilijarni poremećaji</i>                           | Veoma retko                             | Povećanje vrednosti enzima jetre  |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                    | Povremeno<br>Retko<br>Veoma retko       | Osip, pruritus<br>Urtikarija<br>Reakcije fotosenzitivnosti,<br>leukocitoklastični vaskulitis      |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i> | Retko                                   | Artralgija, mialgija  |
| <i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>               | Veoma retko                             | Polakizurija  |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>            | Retko                                   | Impotencija/seksualna disfunkcija   |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>         | Veoma često<br>Povremeno<br>Veoma retko | Periferni edemi<br>Umor<br>Reakcije preosetljivosti, npr. angioedem, povišena telesna temperatura |

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

### *Simptomi*

Predoziranje može izazvati značajnu perifernu vazodilataciju praćenu izraženom hipotenzijom, a ponekad i bradikardijom.

### *Terapija*

Ako je opravdano: Aktivni ugalj, gastrična lavaža ako se primeni u roku od jednog sata nakon ingestije.

U slučaju teške hipotenzije, treba primeniti simptomatsku terapiju.

Pacijenta treba postaviti u ležeći položaj sa podignutim nogama. U slučaju prateće bradikardije, treba intravenski primeniti 0,5 – 1,0 mg atropina. Ukoliko to nije dovoljno, treba povećati volumen plazme infuzijom npr. glukoze, fiziološkog rastvora ili dekstrana. Ukoliko navedene mere nisu dovoljne, mogu se dati simpatomimetici sa predominantnim dejstvom na alfa 1-adrenoceptore.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Blokatori kalcijumskih kanala, derivati dihidropiridina

**ATC šifra:** C08CA02

### Mehanizam dejstva

Felodipin je vazoselektivni kalcijumski antagonist, koji snižava arterijski krvni pritisak tako što smanjuje sistemski vaskularni otpor. Zbog visokog stepena selektivnosti za glatke mišiće u arteriolama, felodipin u terapijskim dozama nema direktnog uticaja na srčanu kontraktilnost ili provodljivost.

Obzirom da nema uticaj na glatke mišiće vena, niti na adrenergičku vazomotornu kontrolu, felodipin se ne dovodi u vezu sa ortostatskom hipotenzijom.

Felodipin ima blago natriuretičko/diuretičko dejstvo, pa ne dolazi do zadržavanja tečnosti.

### Farmakodinamsko dejstvo

Felodipin je efektivan kod svih stepena hipertenzije. Može se primeniti kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekovima, npr. sa blokatorima beta-adrenergičkih receptora, diureticima ili ACE-inhibitorima, u cilju postizanja povećanog antihipertenzivnog dejstva. Felodipin snižava kako sistolni, tako i dijastolni krvni pritisak i može se primeniti kod izolovane sistolne hipertenzije.

Felodipin ima anti-anginozno i anti-ishemijsko dejstvo, tako što poboljšava ravnotežu snabdevanja/potrebe miokarda za kiseonikom. Pod dejstvom felodipina koronarni vaskularni otpor se smanjuje dok se koronarni protok krvi i snabdevanje miokarda kiseonikom povećavaju, usled dilatacije epikardijalnih arterija i arteriola. Smanjenje sistemskog krvnog pritiska izazvano felodipinom, dovodi do smanjenja naknadnog opterećenja leve komore (engl. *afterload*) i potreba miokarda za kiseonikom.

Felodipin poboljšava toleranciju na napor i smanjuje broj anginoznih napada kod pacijenata sa stabilnom, naporom izazvanom, anginom pectoris. Felodipin se može primeniti kao monoterapija, ili u kombinaciji sa blokatorima beta-adrenergičkih receptora, kod pacijenata sa stabilnom anginom pectoris.

#### *Hemodinamsko dejstvo*

Primarno hemodinamsko dejstvo felodipina je smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora, što dovodi do smanjenja krvnog pritiska. Ovo dejstvo je dozno-zavisno. Uopšteno, smanjenje krvnog pritiska je evidentno 2 sata nakon prve oralne doze i traje najmanje tokom 24 sata, sa odnosom najniže/najviše vrednosti (engl. *trough/peak ratio*) obično znatno iznad 50%.

Koncentracija felodipina u plazmi, pozitivno korelira sa smanjenjem ukupnog perifernog otpora i krvnog pritiska.

#### *Dejstvo na srce*

Felodipin u terapijskim dozama nema uticaja na srčanu kontraktilnost ili atrioventrikularnu provodljivost i refraktarnost.

Antihipertenzivna terapija felodipinom je povezana sa značajnim smanjenjem već postojeće hipertrofije leve komore.

#### *Dejstvo na bubrege*

Felodipin ima natriuretčko i diuretičko dejstvo usled smanjene tubularne reapsorpcije filtriranog natrijuma. Felodipin nema uticaja na dnevno izlučivanje kalijuma. Renalni vaskularni otpor se smanjuje pri primeni felodipina. Felodipin ne utiče na izlučivanje albumina putem urina.

Felodipin smanjuje krvni pritisak i poboljšava renalni protok krvi i brzinu glomerularne filtracije kod pacijenata sa transplantiranim bubregom, koji su na terapiji ciklosporinom. Felodipin može poboljšati i ranu funkciju renalnog grafta.

#### Klinička efikasnost

U kliničkom ispitivanju HOT (engl. *Hypertension Optimal Treatment*, HOT), ispitivano je dejstvo na glavne kardiovaskularne događaje (tj. akutni infarkt miokarda, moždani udar i kardiovaskularnu smrt) u odnosu na ciljne vrednosti dijastolnog krvnog pritiska  $\leq 90$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg i  $\leq 80$  mmHg i na postignute vrednosti krvnog pritiska, uz felodipin kao početnu terapiju.

Ukupno 18790 pacijenata sa hipertenzijom (dijastolni krvni pritisak 100 – 115 mmHg), starosti 50 – 80 godina, praćeno je tokom srednjeg perioda od 3,8 godina (raspon 3,3 – 4,9). Felodipin je primenjivan kao monoterapija ili u kombinaciji sa beta blokatorom, i/ili ACE inhibitorom i/ili diuretikom. Ispitivanje je pokazalo prednosti snižavanja sistolnog krvnog pritiska na 139 mmHg i dijastolnog krvnog pritiska na 83 mmHg.

Prema ispitivanju STOP-2 (engl. *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study*, STOP-2), sprovedenom kod 6614 pacijenata, starosti 70 – 84 godina, antagonisti kalcijuma iz grupe dihidropiridina (felodipin i isradipin) su pokazali isto dejstvo na prevenciju kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta kao i druge, uobičajeno primenjivane grupe antihipertenzivnih lekova – ACE inhibitori, beta blokatori i diuretici.

## Pedijatrijska populacija

Kliničko iskustvo u primeni felodipina kod pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom je ograničeno. U randomizovanom, dvostruko slepom tronedeljnom ispitivanju sa paralelnim grupama, sprovedeno je na deci sa primarnom hipertenzijom, uzrasta 6-16 godina, ispitivano je antihipertenzivno dejstvo primene felodipina jednom dnevno, u dozama 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33) i 10 mg (n=31), u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo (n=35). Studija nije dokazala efikasnost felodipina na smanjenje krvnog pritiska kod dece uzrasta 6-16 godina (videti odeljak 4.2).

Dugotrajna dejstva felodipina na rast, pubertet i ukupni razvoj nisu ispitivana. Dugotrajna efikasnost antihipertenzivne terapije kao terapije u detinjstvu u cilju smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi, takođe nije ustanovljena.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Felodipin se primenjuje u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, iz kojih se u potpunosti resorbuje u gastrointestinalnom traktu. Sistemska raspoloživost felodipina je približno 15% i nezavisna je od doze, u okviru terapijskog opsega doza. Tablete sa produženim oslobađanjem stvaraju produženu fazu resorpcije felodipina. Ovo rezultuje ujednačenim koncentracijama felodipina u plazmi unutar terapijskog opsega, tokom 24 sata. Maksimalne koncentracije u krvnoj plazmi ( $t_{max}$ ) se, pri primeni farmaceutskih oblika s produženim oslobađanjem, postižu nakon 3 do 5 sati. Brzina, ali ne i stepen resorpcije felodipina je **povećana** pri istovremenoj primeni sa hranom sa visokim sadržajem masnoće.

### Distribucija

Stepen vezivanja felodipina za proteine plazme je približno 99%. On se pretežno vezuje za albuminsku frakciju. Volumen distribucije u stanju ravnoteže je 10 L/kg.

### Biotransformacija

Felodipin se u velikoj meri metaboliše u jetri, putem enzima citohrom P450 3A4 (CYP3A4) i svi identifikovani metaboliti su neaktivni. Felodipin je lek sa visokim klirensom koji prosečno iznosi 1200 mL/min. Nema značajne kumulacije tokom dugotrajne terapije.

Koncentracije felodipina u plazmi kod starijih pacijenata i pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre su u proseku veće nego kod mlađih pacijenata. Farmakokinetika felodipina nije izmenjena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, uključujući i one na hemodijalizi.

### Eliminacija

Poluvreme eliminacije felodipina iznosi približno 25 sati i stanje ravnoteže se postiže nakon 5 dana. Nema rizika od kumulacije tokom dugotrajne terapije. Oko 70% date doze se izlučuje u vidu metabolita putem urina, a ostatak se izlučuje putem fecesa. Manje od 0,5% date doze se izlučuje neizmenjeno putem urina.

### Linearnost/nelinearnost

Koncentracije felodipina u plazmi su direktno proporcionalne dozi u terapijskom opsegu doza 2,5 – 10 mg.

### Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkoj studiji izvedenoj sa pojedinačnom dozom (felodipin tablete sa produženim oslobađanjem 5 mg) kod ograničenog broja dece uzrasta 6-16 godina (n=12) nije uočena očigledna veza između uzrasta i vrednosti PIK,  $C_{max}$  i poluvremena eliminacije felodipina.



### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

#### *Reproduktivna toksičnost*

U ispitivanju plodnosti i opštih reproduktivnih osobina kod pacova koji su primali felodipin, uočeno je produženo trajanje porođaja koje je dovelo do otežanog porođaja/povećane fetalne smrtnosti i rane postnatalne smrtnosti, u grupama na kojima su ispitivane srednje i velike doze. Ova dejstva su pripisana inhibitorynom dejstvu velikih doza felodipina na kontraktilnost uterusa. Nisu uočeni poremećaji plodnosti kada su kod pacova primenjivane doze unutar granica terapijskog opsega.

Studije reproduktivnosti kod kunića su pokazale dozno-zavisno, reverzibilno uvećanje mlečnih žlezdi roditelja i dozno-zavisne anomalije prstiju kod fetusa. Anomalije kod fetusa su nastajale kada je felodipin primenjivan tokom ranog fetalnog razvoja (pre 15. dana trudnoće). U studiji reproduktivnosti na majmunima, uočen je abnormalan položaj distalne/ih falange/i.

Nema drugih pretkliničkih rezultata za koje bi se smatralo da su od značaja, a nalazi u studijama reproduktivnosti se smatraju povezanim sa farmakološkim dejstvom felodipina, kada se daje normotenzivnim životinjama. Značaj ovih rezultata za pacijente na terapiji felodipinom je nepoznat. Međutim, nije bilo prijavljenih kliničkih slučajeva promena na falangama kod fetusa/novorodenčadi izloženih felodipinu *in-utero*, prema informacijama iz internih baza podataka o bezbednosti pacijenata.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

*Plendil, tablete sa produženim oslobađanjem, 2,5 mg:*

#### Jezgro tablete:

Hidroksipropilceluloza;  
Hidroksipropilmetilceluloza (50 mPa·s);  
Hidroksipropilmetilceluloza (10000 mPa·s);  
Laktoza, bezvodna;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Makrogolglicerolhidroksistearat 40;  
Propilgalat;  
Natrijum-aluminosilikat;  
Natrijum-stearilfumarat.

#### Oмотаč tablete:

Karnauba vosak;  
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);  
Hidroksipropilmetilceluloza (6 mPa·s);  
Makrogol 6000;  
Titan-dioksid.

*Plendil, tablete sa produženim oslobađanjem, 5 mg:*

#### Jezgro tablete:

Hidroksipropilceluloza;  
Hidroksipropilmetilceluloza (50 mPa·s);  
Hidroksipropilmetilceluloza (10000 mPa·s);

Laktoza, bezvodna;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Makroglicerolhidroksistearat 40;  
Propilgalat;  
Natrijum-aluminosilikat;  
Natrijum-stearilfumarat.

Omotač tablete:

Karnauba vosak;  
Gvožđe (III)-oksid, crvenkasto-smeđi (E172);  
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);  
Hidroksipropilmetilceluloza (6 mPa·s);  
Makrogol 6000;  
Titan-dioksid.

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **Rok upotrebe nakon prvog otvaranja**

6 meseci, na temperaturi do 25°C

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek čuvati na temperaturi do 30°C.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je plastična HDPE bočica bele boje, zatvorena sa polipropilenskim zatvaračem sa navojem i sa zaštitinim prstenom bele boje. Jedna bočica sadrži 30 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu plastičnu HDPE bočicu (ukupno 30 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorošćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD,  
Bulevar Vojvode Mišića 15A, Beograd- Savski venac

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Plendil, tablete sa produženim oslobađanjem, 2,5 mg:* 515-01-04923-17-001

*Plendil, tablete sa produženim oslobađanjem, 5 mg:* 515-01-04924-17-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

*Plendil, tablete sa produženim oslobađanjem, 2,5 mg:* 04.03.2008.

*Plendil, tablete sa produženim oslobađanjem, 5 mg:* 04.03.2008.

Datum poslednje obnove dozvole:

*Plendil, tablete sa produženim oslobađanjem, 2,5 mg:* 18.10.2018.

*Plendil, tablete sa produženim oslobađanjem, 5 mg:* 18.10.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktoibar, 2018.