

**FELODIPINE RATIOPHARM 5 MG
FELODIPINE RATIOPHARM 10 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2017

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Felodipine ratiopharm 5 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
Felodipine ratiopharm 10 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 5 mg felodipine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat lactosemonohydraat 23,95 mg

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 10 mg felodipine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat lactosemonohydraat 21,45 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

5 mg

Ronde, biconvexe, licht-roze filmomhulde tablet.

10 mg

Ronde, biconvexe, rood-bruine filmomhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hypertensie
- Stabiele angina pectoris

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypertensie

De dosis moet individueel worden aangepast. De behandeling kan gestart worden met eenmaal daags 5 mg. Afhankelijk van de respons van de patiënt kan de dosis, indien nodig, worden verlaagd naar 2,5 mg of verhoogd naar 10 mg. Indien nodig kan een ander antihypertensief middel

**FELODIPINE RATIOPHARM 5 MG
FELODIPINE RATIOPHARM 10 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2017

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 2

worden toegevoegd. De standaard onderhoudsdosering bedraagt 5 mg per dag.

Angina pectoris

De dosis moet individueel worden aangepast. De behandeling moet worden gestart met eenmaal daags 5 mg en indien nodig verhoogd worden naar 10 mg per dag.

Ouderen

Het moet worden overwogen om de behandeling te starten met de laagst mogelijke dosis (2,5).

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Patiënten met een verminderde leverfunctie kunnen verhoogde felodipine plasmaconcentraties hebben en reageren op een lagere dosis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

Er is beperkte ervaring in klinische onderzoeken met betrekking tot het gebruik van felodipine bij hypertensieve pediatrie patiënten, (zie rubrieken 5.1 en 5.2)

Opmerking: Doses van 2,5 mg felodipine zijn niet mogelijk met dit geneesmiddel. Er zijn andere producten met een sterkte lager dan 5 mg beschikbaar.

Wijze van toediening

De tabletten moeten in de ochtend worden ingenomen en worden doorgeslikt met water. Om de verlengde afgifte te bewaren, mogen de tabletten niet gebroken, fijngemalen of gekauwd worden. De tabletten kunnen zonder voedsel of na een lichte vetarme en koolhydraatarme maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap
- Overgevoeligheid voor felodipine (of andere dihydropyridines) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Decompensatio cordis
- Acut myocard infarct
- Onstabiele angina pectoris
- Hemodynamisch significante cardiale klepobstructie
- Dynamische cardiale uitstroomobstructie

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid en veiligheid van felodipine voor de behandeling van hypertensieve

**FELODIPINE RATIOPHARM 5 MG
FELODIPINE RATIOPHARM 10 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2017

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 3

noodsituaties is niet onderzocht.

Felodipine kan significante hypotensie met daaropvolgende tachycardie veroorzaken. Dit kan, bij daarvoor gevoelige patiënten leiden tot myocardischemie.

Felodipine wordt geklaard door de lever. Hierdoor kan een hogere therapeutische concentratie en respons worden verwacht bij patiënten met een aantoonbare verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die CYP3A4-enzymen sterk induceren of remmen, resulteert in respectievelijk sterk verminderde of verhoogde plasmaspiegels van felodipine. Daarom dienen dergelijke combinaties te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Milde tandvleeshyperplasie is gemeld bij patiënten met uitgesproken gingivitis/parodontitis. Uitbreiding kan worden voorkomen of verkleind door een zorgvuldige mondhygiëne.

Felodipine ratiopharm bevat lactose

Patiënten met een zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Felodipine wordt gemetaboliseerd in de lever door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Gelijktijdige toediening van stoffen die interfereren met CYP3A4-enzymstelsel kunnen de plasmaconcentraties van felodipine beïnvloeden.

Enzyminteracties

Enzymremmende en enzyminducerende substanties van cytochroom P450 isoenzym 3A4 kunnen een invloed hebben op de plasmawaarden van felodipine.

Interacties die leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van felodipine

CYP3A4-enzymremmers kunnen een verhoging van de felodipineplasmaconcentratie veroorzaken. Felodipine C_{max} en AUC namen respectievelijk 8-voudig en 6-voudig toe, wanneer felodipine tegelijk met de sterke CYP3A4-remmer itraconazol werd toegediend. Wanneer felodipine en erythromycine tegelijkertijd werden toegediend, verhoogde de C_{max} en AUC van felodipine ongeveer 2,5-voudig. Cimetidine verhoogde de felodipine C_{max} en AUC met ongeveer 55%. De combinatie met sterke CYP3A4-remmers moet worden vermeden.

In geval van klinisch significante bijwerkingen als gevolg van verhoogde felodipine blootstelling bij combinatie met sterke CYP3A4-remmers, moet aanpassing van de dosis felodipine en/of stopzetting van het CYP3A4-remmer worden overwogen.

Voorbeelden:

**FELODIPINE RATIOPHARM 5 MG
FELODIPINE RATIOPHARM 10 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2017

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 4

- Cimetidine
- Erytromycine
- Itraconazol
- Ketoconazol
- Anti-HIV/proteaseremmers (zoals ritonavir)
- Bepaalde flavonoïden aanwezig in grapefruitsap

Felodipine mag niet gelijktijdig met grapefruitsap ingenomen worden.

Interacties die leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van felodipine

Enzyminductoren van het cytochroom P450 3A4 systeem hebben aangetoond een verlaging van de felodipineplasmaconcentratie te kunnen veroorzaken. Toen felodipine tegelijk met carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital werd toegediend, namen de C_{max} en AUC van felodipine af met respectievelijk 82% en 96%. De combinatie met sterke CYP3A4-inductoren dient te worden vermeden.

In geval van gebrek aan werkzaamheid als gevolg van verminderde felodipine blootstelling wanneer gecombineerd met sterke inductoren van CYP3A4, moet een correctie van de dosis felodipine en/of stopzetting van de CYP3A4 inductor worden overwogen.

Voorbeelden:

- Fenytoïne
- Carbamazepine
- Rifampicine
- Barbituraten
- Efavirenz
- Nevirapine
- *Hypericum perforatum* (sint-janskruid)

Additionele interacties

Tacrolimus: felodipine kan de concentratie van tacrolimus verhogen. Wanneer het gelijktijdig wordt gebruikt, moeten de serumconcentraties van tacrolimus worden opgevolgd en indien nodig moet de dosis tacrolimus worden aangepast.

Ciclosporine: Felodipine heeft geen invloed op de plasmaconcentraties van ciclosporine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Felodipine moet niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. In niet-klinische reproductietoxiciteitstudies zijn er effecten op de foetale ontwikkeling aangetoond. Dit wordt beschouwd als gevolg van de farmacologische werking van felodipine.

**FELODIPINE RATIOPHARM 5 MG
FELODIPINE RATIOPHARM 10 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2017

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 5

Borstvoeding

Felodipine is aangetoond in de moedermelk, en wegens onvoldoende data over de mogelijke effecten op het kind, wordt behandeling niet aangeraden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van felodipine op de vruchtbaarheid. In een niet-klinische reproductiestudie bij de rat (zie paragraaf 5.3) waren er effecten op de foetale ontwikkeling, maar geen effect op de vruchtbaarheid bij doses binnen therapeutisch bereik.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Felodipine heeft milde tot matige invloed op het vermogen om een auto te besturen of machines te bedienen. Wanneer patiënten die felodipine gebruiken last hebben van hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid of vermoeidheid kan het reactievermogen zijn aangetast. Voorzichtigheid wordt met name aan het begin van de behandeling geadviseerd.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Felodipine kan blozen, hoofdpijn, palpitations, duizeligheid en vermoeidheid veroorzaken. De meeste van deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en komen voor bij de start van de behandeling of bij het verhogen van de dosis. Als deze reacties voorkomen, zijn ze vaak van voorbijgaande aard en verdwijnen zij met de tijd.

Dosisafhankelijke zwelling van de enkels kan voorkomen bij patiënten die behandeld worden met felodipine. Dit resulteert in een precapillaire vaatverwijding en is niet gerelateerd aan vochtophoping.

Milde tandvleeszwelling is gerapporteerd bij patiënten met uitgesproken gingivitis/parodontitis. De zwelling van het tandvlees kan voorkomen worden door een goede mondhygiëne.

Bijwerkingentabel

De bijwerkingen die hieronder staan vermeld zijn voortgekomen uit klinische onderzoeken en uit postmarketingervaring.

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)
Vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
Soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
Zelden ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
Zeer zelden ($< 1/10,000$)

Tabel 1 bijwerkingen

**FELODIPINE RATIOPHARM 5 MG
FELODIPINE RATIOPHARM 10 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2017

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 6

Orgaan systeem klasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak Soms	hoofdpijn duizeligheid, paresthesie
<i>Hartaandoeningen</i>	Soms	tachycardie, palpities
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Vaak Soms Zelden	blozen hypotensie syncope
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Soms Zelden Zeer zelden	misselijkheid, buikpijn braken tandvleeshyperplasie, gingivitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Zeer zelden	verhoogde leverenzymen
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Soms Zelden Zeer zelden	uitslag, pruritus urticaria fotosensibiliteitsreacties leukocytoclastische vasculitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en</i> <i>bindweefsel- en</i>	Zelden	arthralgie, myalgie
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Zeer zelden	pollakisurie
<i>Voortplantingsstelsel- en</i> <i>borstaandoeningen</i>	Zelden	impotentie/seksueel disfunctioneren
<i>Algemene aandoeningen en</i> <i>toedieningsplaatsstoornissen</i>	Zeer vaak Soms Zeer zelden	perifeer oedeem vermoeidheid overgevoelighedsreacties bijvoorbeeld angio-oedeem, koorts

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering kan een excessieve perifere vaatverwijding veroorzaken met duidelijke hypotensie en soms bradycardie.

Behandeling

Indien gerechtvaardigd: geactiveerde kool, maagspoeling indien uitgevoerd binnen een uur na inname.

**FELODIPINE RATIOPHARM 5 MG
FELODIPINE RATIOPHARM 10 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2017

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 7

Als deze hypotensie ernstig is, moet symptomatische behandeling ingesteld worden.

De patiënt moet op de rug worden neergelegd met de benen omhoog. In geval van bijkomende bradycardie moet 0,5-1 mg atropinesulfaat i.v. toegediend worden. Als dit niet voldoende is, moet het plasmavolume verhoogd worden door infusie van bijvoorbeeld glucose, fysiologische zoutoplossing of dextran.

Sympathicomimetica met predominant effect op de α 1-adrenoceptor kunnen gegeven worden als de bovenstaande maatregelen niet voldoende zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: calciumkanaalblokkers, dihydropyridinederivaten; ATC-code: C08C A02

Werkingsmechanisme

Felodipine is een vasculaire selectieve calciumantagonist welke de arteriële bloeddruk verlaagt door verlaging van de perifere systemische vaatweerstand. Vanwege de hoge mate van selectiviteit op de gladde spieren in de arteriolen, heeft felodipine, in therapeutische doses, geen direct effect op de cardiale contractiliteit of geleiding. Omdat er geen effect op de veneuze gladde spier of adrenerge vasomotorcontrole wordt felodipine niet geassocieerd met orthostatische hypotensie.

Felodipine heeft een mild natriuretisch/diuretisch effect en vochtophoping treedt niet op.

Farmacodynamische effecten

Felodipine is effectief bij alle maten van hypertensie. Het geneesmiddel kan als monotherapie gebruikt worden of in combinatie met andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen, bijvoorbeeld, β -adrenerge blokkers, diuretica of ACE-remmers, teneinde een verhoogd antihypertensief effect te bereiken.

Felodipine verlaagt zowel de systolische en diastolische bloeddruk en kan gebruikt worden bij geïsoleerde systolische hypertensie.

Felodipine heeft anti-angineuze en anti-ischemische effecten als gevolg van een verbeterde balans tussen zuurstofvraag en -aanbod in het myocard. De coronaire vaatweerstand is verlaagd en zowel de coronaire doorbloeding en de myocardiale zuurstofvoorziening zijn toegenomen door felodipine wegens dilatatie van de epicardiale arteriën en arteriolen. De door felodipine veroorzaakte verlaging van de systemische bloeddruk leidt tot verminderde linkerventrikel afterload en zuurstofbehoefte van het myocard.

Felodipine verbetert de inspanningstolerantie en vermindert de frequentie van angineuze

FELODIPINE RATIOPHARM 5 MG
FELODIPINE RATIOPHARM 10 MG
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 november 2017

Bladzijde : 8

aanvallen bij patiënten met stabiele, inspanningsgebonden, angina pectoris. Felodipine kan gebruikt worden als monotherapie of in combinatie met β -blokkers bij patiënten met stabiele angina pectoris.

Hemodynamische effecten

Het primaire hemodynamische effect van felodipine is een verlaging van de totale perifere vaatweerstand wat leidt tot een verlaging van de bloeddruk. Deze effecten zijn afhankelijk van de dosering. In het algemeen wordt een daling van de bloeddruk twee uur na de eerste orale dosering duidelijk en houdt gedurende ten minste 24 uur aan en de dal/pijk-verhouding is meestal ruim boven de 50%.

De plasmaconcentratie van felodipine zijn positief gecorreleerd tot de verlaging van de totale perifere weerstand en bloeddruk.

Cardiale effecten

Felodipine heeft in therapeutische doses geen effect op de cardiale contractiliteit en atrioventriculaire geleiding of weerstand.

Antihypertensieve behandeling met felodipine wordt geassocieerd met significante regressie van bestaande linkerventriculaire hypertrofie.

Renale effecten

Felodipine heeft een natriuretisch en vochtafdrijvend effect als gevolg van verminderde tubulaire reabsorptie van gefilterd natrium. Felodipine heeft geen invloed op de dagelijkse kaliumexcretie. De renale vasculaire weerstand verminderd met felodipine. Felodipine heeft geen invloed op de albumine excretie.

Bij met ciclosporine behandelde niertransplantatiepatiënten, verlaagt felodipine de bloeddruk en verbetert zowel de doorbloeding van de nier en de glomerulaire filtratiesnelheid. Felodipine kan ook vroege niertransplantaatfunctie verbeteren.

Klinische effecten

In de HOT (Hypertension Optimal Treatment) studie, werd het effect op belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen (d.w.z., acuut myocardinfarct, beroerte en cardiovasculaire dood) bestudeerd in relatie tot de beoogde diastolische bloeddruk ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg en ≤ 80 mmHg en bereikte bloeddruk, met felodipine als basislijn therapie.

Een totaal van 18.790 patiënten met hypertensie (diastolische bloeddruk 100-115 mmHg), tussen de 50-80 jaar werden gevolgd voor een periode van gemiddeld 3,8 jaar (range 3,3-4,9). Felodipine werd gegeven als monotherapie of in combinatie met een bètablokker en/of een ACE-remmer en/of een diureticum. De studie toonde voordelen aan voor het verlagen van de systolische en diastolische bloeddruk naar 139 en 83 mmHg, respectievelijk.

**FELODIPINE RATIOPHARM 5 MG
FELODIPINE RATIOPHARM 10 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 november 2017

Bladzijde : 9

Volgens de STOP-2 (Zweedse Trial met oude patiënten met hypertensie-2) studie, uitgevoerd onder 6.614 patiënten, tussen de 70-84 jaar oud, hebben dihydropyridine calciumantagonisten (felodipine en isradipine) aangetoond hetzelfde preventieve effect op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit te hebben als andere veelgebruikte klassen van antihypertensiva - ACE-remmers, bètablokkers en diuretica.

Pediatrische patiënten

Uit klinische studies is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van felodipine bij hypertensieve pediatrie patiënten. In een gerandomiseerde, dubbelblinde, 3-weken durende, parallelstudie bij kinderen in de leeftijd van 6-16 jaar met primaire hypertensie werd het antihypertensieve effect van een eenmaal daagse dosering felodipine 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33) of 10 mg (n=31) vergeleken met placebo (n=35). In deze studie kon de bloeddrukverlagende werkzaamheid van felodipine niet worden aangetoond bij kinderen van 6-16 jaar (zie rubriek 4.2).

De langetermijneffecten van felodipine op groei, puberteit en algehele ontwikkeling zijn niet onderzocht. De langetermijnwerkzaamheid van een antihypertensieve therapie tijdens de kinderjaren, om zodoende een reductie te bewerkstelligen van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit tijdens volwassenheid, is eveneens niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Felodipine wordt toegediend als tablet met verlengde afgifte, waarna het volledig wordt geabsorbeerd in de tractus gastro-intestinalis. De systemische beschikbaarheid van felodipine is ongeveer 15% en is onafhankelijk van de dosering binnen de therapeutische breedte. De tabletten met verlengde afgifte genereren een verlengde absorptiefase van felodipine. Dit resulteert in gelijke felodipine plasma concentraties gedurende de therapeutische bandbreedte gedurende 24 uur. De maximale bloedspiegels (t_{max}) worden bereikt met de verlengde afgifte vorm na 3 tot 5 uur. De snelheid maar niet de mate van absorptie van felodipine wordt verhoogd wanneer gelijktijdig ingenomen met voedsel met een hoog vetgehalte.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van felodipine is ongeveer 99%. Het is voornamelijk gebonden aan de albuminefractie. Verdelingsvolume bij steady-state is 10 l/kg.

Biotransformatie

Felodipine wordt bijna volledig gemetaboliseerd in de lever door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en alle geïdentificeerde metabolieten zijn niet werkzaam. Felodipine is een geneesmiddel met hoge klaring met een gemiddelde bloed klaring van 1.200 ml/min. Er is geen significante accumulatie tijdens langdurige behandeling.

Bij ouderen en bij patiënten met een verminderde leverfunctie liggen de plasmaspiegels van felodipine gemiddeld op een hoger niveau. De farmacokinetiek is onveranderd bij patiënten met

FELODIPINE RATIOPHARM 5 MG
FELODIPINE RATIOPHARM 10 MG
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 november 2017

Bladzijde : 10

een verminderde nierfunctie.

Eliminatie

De halfwaardetijd van felodipine in de eliminatiefase is ongeveer 25 uur en steady state wordt bereikt na 5 dagen. Er is geen risico van accumulatie gedurende langdurige behandeling. Ongeveer 70% van de dosis wordt als metaboliet in de urine uitgescheiden; de resterende fractie wordt uitgescheiden via de faeces. Minder dan 0,5% van een dosis wordt onveranderd teruggevonden in de urine.

Lineariteit / non-lineariteit

Plasmaconcentraties zijn recht evenredig met de dosis binnen het therapeutisch dosisbereik van 2,5-10 mg.

Pediatrische patiënten

In een enkele dosis (felodipine 5 mg met gereguleerde afgifte) farmacokinetiek studie, met een beperkt aantal kinderen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar (n=12) werd geen klaarblijkelijke relatie gevonden tussen leeftijd en de AUC, C_{max} of de halfwaardetijd van felodipine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

In een studie over de vruchtbaarheid en algemene voortplanting bij ratten behandeld met felodipine, werd een verlenging van de partus waargenomen in de gemiddelde en hoge dosisgroepen wat resulteert in moeilijke bevalling/toegenomen foetale sterfte en vroege postnatale sterfte. Deze effecten werden toegeschreven aan het remmende effect van felodipine in hoge doses op de uteruscontractie. Er werden geen storingen in de vruchtbaarheid waargenomen bij ratten wanneer doses binnen het therapeutisch bereik werden gegeven.

Reproductiestudies bij konijnen toonden een dosis-gerelateerde omkeerbare vergroting van de melkklieren van de ouderdieren en dosis-gerelateerde digitale anomalieën in de foetussen. De afwijkingen van de foetussen werden geïnduceerd wanneer felodipine tijdens de vroege ontwikkeling van de foetus (vóór dag 15 van de zwangerschap) werd toegediend. In een reproductie studie bij apen, werd een abnormale stand van de distale falanx(s) opgemerkt.

Er waren geen andere preklinische bevindingen geacht van belang te zijn en de reproductieve resultaten worden beschouwd als zijnde gerelateerd aan de farmacologische werking van felodipine wanneer het aan normotensieve dieren werd gegeven. De relevantie van deze bevindingen voor patiënten die felodipine gebruiken is onbekend. Er zijn echter geen klinische gevallen gemeld van falangeale veranderingen bij foetus/neonaat blootgesteld aan felodipine in utero, van de bewaarde informatie in de interne databanken patiëntveiligheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

**FELODIPINE RATIOPHARM 5 MG
FELODIPINE RATIOPHARM 10 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2017

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 11

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloïdaal siliciumdioxide (watervrij) (E551)
Geel ijzeroxide (E172)
Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E572)
Microkristallijne cellulose (E460)
Polyvinylpyrrolidon (E1201)
Propyleenglycol
Propylgallaat (E310)
Rood ijzeroxide (E172)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC / PVDC / aluminium blisters
Verpakkingsgroottes: 14, 28, 30 of 50 tabletten met gereguleerde afgifte

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgroottes in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ratiopharm GmbH

**FELODIPINE RATIOPHARM 5 MG
FELODIPINE RATIOPHARM 10 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 28 november 2017

Bladzijde : 12

Graf-Arco-Str.3
89079 Ulm
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 29933 - Felodipine ratiopharm 5 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
RVG 29934 - Felodipine ratiopharm 10 mg, tabletten met gereguleerde afgifte.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2004
Datum van laatste hernieuwing: 16 november 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 25 januari 2018

1117.8v.EV