

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PLENDIL® 5 mg (Felodipino)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto de liberación prolongada
Fortaleza:	5 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de AL/AL con 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.
Titular del Registro Sanitario, país:	ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia.
Fabricante, país:	1. ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia. Producto terminado. 2. ASTRAZENECA PHARMACEUTICAL CO. LTD., Jiangsu, China. Producto terminado. 3. ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA., Cotia, Brasil. Acondicionador.
Número de Registro Sanitario:	M-03-127-C08
Fecha de Inscripción:	17 de septiembre de 2003
Composición:	Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Felodipino 5,0 mg Lactosa anhidra 28,0 mg Aceite de ricino hidrogenado 5,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Hipertensión.

Angina de pecho.

Contraindicaciones:

Embarazo

Hipersensibilidad conocida al felodipino o a otro componente del producto

Insuficiencia cardiaca descompensada

Infarto de miocardio agudo

Angina de pecho inestable

Obstrucción valvular cardiaca hemodinámicamente significativa

Obstrucción del flujo cardiaco dinámico de salida

Shock cardiogénico

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Estenosis aórtica, insuficiencia hepática, insuficiencia renal severa (velocidad de filtración glomerular < 30 ml/minuto), insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio agudo. Hipotensión, que puede conducir a isquemia miocárdica en pacientes sensibles.

Se han informado casos de hipertrofia gingival en pacientes con gingivitis o periodontitis leves. Esta hipertrofia puede evitarse o corregirse mediante una higiene dental cuidadosa.

Plendil contiene lactosa. Los pacientes con cualquiera de esta raras afecciones hereditarias no deben utilizar este medicamento: intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa.

La coadministración de medicamentos que inducen la enzima CYP 3A4 provoca una fuerte disminución de las concentraciones de felodipino y aumenta el riesgo de ineficacia de Plendil (véase la sección "Interacciones"). Por lo tanto, debe evitarse esta combinación.

La coadministración de medicamentos que son potentes inhibidores de la enzima CYP 3A4 conduce a una elevación pronunciada de las concentraciones de felodipino (véase la sección "Interacciones"). Por lo tanto, debe evitarse esta combinación.

La ingestión concomitante de jugo de pomelo provoca una elevación pronunciada de las concentraciones de felodipino (véase la sección "Interacciones"). Por lo tanto debe evitarse esta combinación.

En algunos pacientes, por ejemplo los de edad avanzada y aquellos con insuficiencia hepática, la dosis de inicial de 5 mg debe ser administrada con precaución.

Efectos indeseables:

La reacción adversa más frecuente a Plendil es la tumefacción leve a moderada de los tobillos, que depende de la dosis y se debe a la vasodilatación precapilar. La experiencia adquirida durante los estudios clínicos señala que 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a tumefacción de los tobillos.

Al principio del tratamiento o al incrementar la dosis, pueden presentarse bochornos, cefalea, palpitaciones, mareo y fatiga. Normalmente, estas reacciones son transitorias.

Se han registrado casos ocasionales de confusión y trastornos del sueño pero no se ha establecido definitivamente una relación con el felodipino.

Se han observado casos de hipertrofia gingival en pacientes con gingivitis o periodontitis pronunciadas. Esta hipertrofia puede evitarse o corregirse mediante una higiene dental cuidadosa.

Aunque la hiperglucemia es un efecto indeseable que se relaciona con esta clase de medicamentos,

Frecuencia / Órgano

Frecuentes (\square 1/100)

Poco frecuentes (\geq 1/1000, <1/100)

Raros (\square 1/10 000, <1/1000)

Muy raros (< 1/10 000)

Trastornos generales

Fatiga

Fiebre

Circulación

Bochornos con sensación de calor, tumefacción de los tobillos

Palpitaciones, taquicardia, hipotensión.

Extrasístoles, hipotensión con taquicardia que puede agravar la

Angina de pecho en sujetos sensibles, vasculitis leucocitoclástica

Trastornos endocrinos

Hiperglucemia

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, dolor de estómago

Vómito

Hiperplasia gingival, gingivitis

Trastornos cutáneos

Exantema, prurito

Urticaria

fotosensibilidad, edema angioneurótico con tumefacción de los labios o de la lengua

Reacciones inmunológicas

Reacciones de hipersensibilidad

Trastornos hepáticos

Elevación de las enzimas hepáticas

Trastornos musculoesqueléticos

Artralgia, mialgia

Trastornos neurológicos

Cefalea

Parestesia, mareo

Síncope secundario a hipotensión

Trastornos psiquiátricos

Impotencia / disfunción sexual

Trastornos genitourinarios

Polaquiuria

Posología y método de administración:

El comprimido de liberación prolongada debe tomarse una vez al día, de preferencia por la mañana. Su efecto dura 24 horas. El comprimido debe deglutirse con agua pero no debe masticarse ni triturarse. El comprimido de liberación prolongada puede tomarse con el estómago vacío o junto con una comida ligera con un bajo contenido de lípidos e hidratos de carbono.

Hipertensión

La dosis debe ajustarse individualmente. El tratamiento debe empezarse con una dosis de 5 mg una vez al día. La dosis normal es de 5 mg una vez al día. Si es necesario, la dosis

puede aumentarse o puede añadirse otro antihipertensivo al tratamiento con Plendil. En algunos pacientes, por ejemplo los de edad avanzada y aquellos con insuficiencia hepática, la dosis inicial de 5 mg debe ser administrada con precaución. Por lo general no se necesitan dosis mayores de 10 mg una vez al día.

Angina de pecho

La dosis debe ajustarse individualmente. El tratamiento debe empezarse con una dosis de 5 mg una vez al día, aumentándola a 10 mg una vez al día si es necesario. Plendil puede combinarse con α -bloqueadores.

Insuficiencia renal La insuficiencia renal no afecta las concentraciones plasmáticas de felodipino y no es necesario ajustar la dosis. Plendil debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal severa (véanse las secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo” e “Interacciones”).

Niños

Es limitada la experiencia sobre el tratamiento de niños con el felodipino.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El felodipino es un sustrato de la enzima CYP 3A4. Los medicamentos que inhiben o inducen la CYP 3A4 ejercen efectos considerables en las concentraciones plasmáticas de felodipino.

Inductores del citocromo P450: Los medicamentos que incrementan el metabolismo del felodipino mediante la inducción del citocromo P450 incluyen, por ejemplo, la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y la rifampicina, así como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Cuando se administró Plendil junto con carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, el ABC del felodipino disminuyó en un 93% y la C_{max} en un 82%. Por lo tanto, debe evitarse combinar este medicamento con inductores de la enzima CYP 3A4.

Inhibidores del citocromo P450: Los medicamentos que son potentes inhibidores de la enzima CYP 3A4 incluyen, por ejemplo, los antimicóticos de la familia de los azoles (itraconazol, ketoconazol), los antibióticos de la familia de los macrólidos (eritromicina) y los inhibidores de la proteasa del VIH. La coadministración de itraconazol aumentó 8 veces la C_{max} del felodipino y 6 veces el ABC, mientras que la coadministración de eritromicina elevó aproximadamente 2.5 veces la C_{max} y el ABC del felodipino. Por lo tanto, debe evitarse combinar este medicamento con potentes inhibidores de la enzima CYP 3A4.

El jugo de pomelo inhibe la enzima CYP 3A4. La coadministración de felodipino y jugo de pomelo aumentó aproximadamente dos veces la C_{max} y el ABC del felodipino. Por lo tanto, debe evitarse la combinación con el jugo de pomelo.

Tacrolimus: El felodipino puede elevar la concentración del tacrolimus. Cuando estos dos medicamentos se administran conjuntamente, debe vigilarse la concentración sérica del tacrolimus y puede ser necesario ajustar la dosis del mismo. **Ciclosporina:** La coadministración de ciclosporina y felodipino produjo elevaciones del 150% de las concentraciones plasmáticas de felodipino y del 60% del ABC. En cambio, el felodipino sólo ejerce un efecto limitado en la farmacocinética de la ciclosporina.

Cimetidina: La coadministración de cimetidina y felodipino aumentó la C_{max} y el ABC del felodipino en aproximadamente un 55%.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Se carece de información pertinente sobre el tratamiento de mujeres embarazadas con Plendil. Como se han observado efectos teratogénicos en los estudios con animales, Plendil no debe utilizarse durante el embarazo. Los antagonistas del calcio pueden inhibir las contracciones uterinas prematuras, aunque no hay pruebas definitivas de un retraso del

parto en el embarazo a término. Existe el riesgo de hipoxia del feto en madres hipotensas y de una disminución de la perfusión uterina debido a una redistribución del flujo sanguíneo por la vasodilatación periférica.

Lactancia

El felodipino se secreta en la leche materna. Si la madre recibe dosis terapéuticas de felodipino, sólo se transfiere una dosis muy pequeña al bebé a través de la leche materna. La experiencia sobre el tratamiento con el felodipino durante la lactancia es insuficiente como para evaluar los riesgos para el bebé. Por este motivo, Plendil no debe administrarse durante la lactancia. Cuando se considera que el beneficio terapéutico supera el riesgo, debe contemplarse la posibilidad de suspender la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Como pueden presentarse mareo y fatiga con Plendil, conviene tomar en cuenta este riesgo en situaciones que requieren de mucha concentración, por ejemplo al conducir o utilizar máquinas.

Sobredosis:

Toxicidad: Una dosis de 10 mg provocó una intoxicación leve en un niño de dos años, mientras que dosis de 150 a 200 mg en un adolescente de 17 años y de 250 mg en un adulto provocaron una intoxicación leve a moderada. En comparación con otros medicamentos de la misma familia, el felodipino ejerce probablemente un efecto más pronunciado en la circulación periférica que en el corazón.

Síntomas: Con los comprimidos de liberación prolongada, los síntomas de intoxicación pueden aparecer después de 12 a 16 horas, y los síntomas graves después de varios días. El mayor riesgo proviene de los efectos circulatorios: bradicardia (a veces, taquicardia), bloqueo AV de grados I-III, disociación AV, extrasístoles ventriculares, fibrilación ventricular, asistolia. Mareo, cefalea, trastornos del estado de vigilia, coma, espasmos. Disnea, edema pulmonar (no cardíaco) y apnea. Posiblemente SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto). Acidosis, hipopotasemia, hiperglucemia, posiblemente hipocalcemia. Bochornos, hipotermia. Náuseas y vómito.

Manejo: Carbón, lavado gástrico si está indicado; en algunos casos, incluso bastante tiempo después de la exposición. Nota: *antes* del lavado gástrico se debe administrar atropina (0.25-0.5 mg por vía intravenosa en adultos, 10-20 mcg/kg en niños) debido al riesgo de estimulación vagal. Control del ECG. Tratamiento con un respirador como regla general. Corrección del equilibrio ácido-básico y del balance electrolítico. En caso de bradicardia y bloqueo AV: 0.5-1.0 mg de atropina intravenosa en adultos (20-50 mcg/kg en niños), repitiendo esta dosis si es necesario, o bien isoprenalina inicialmente con una dosis de 0.05-0.1 mcg/kg/min. En los casos graves utilizar un marcapasos sin demora. En caso de hipotensión: líquidos IV, 20(-30) ml de glubionato de calcio IV (9 mg de Ca/ml) durante 5 minutos en adultos (3-5 mg de Ca/kg en niños) inicialmente, repitiendo la dosis si es necesario, o en forma de una infusión. Adrenalina o dopamina si es necesario. En los casos graves puede administrarse glucagón. En caso de paro circulatorio puede ser necesario continuar los intentos de reanimación durante varias horas. En caso de espasmos debe administrarse diazepam. En los demás casos, administrar un tratamiento sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: C08CA02

Grupo farmacoterapéutico: bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos principalmente vasculares, derivados de la dihidropiridina

El felodipino (Plendil) es un antagonista del calcio vasoselectivo indicado para el tratamiento de la hipertensión y de la angina de pecho estable.

El principio activo de Plendil es el felodipino que es un derivado de la dihidropiridina. El felodipino es un racemato.

El felodipino reduce la resistencia vascular periférica, sobre todo en las arterias de resistencia. El felodipino inhibe la actividad eléctrica y contráctil de las células del músculo liso vascular mediante un efecto en los canales de calcio de las membranas celulares.

Gracias a los efectos selectivos del felodipino en el músculo liso de las arterias de resistencia, las dosis terapéuticas no tienen efectos inotrópicos negativos en el corazón ni efectos electrofisiológicos cardíacos de importancia clínica.

El felodipino relaja el músculo liso de las vías respiratorias. La experiencia clínica ha demostrado que el felodipino tiene pocos efectos en la función motora del músculo gastrointestinal. No se han observado efectos de importancia clínica en los lípidos sanguíneos durante el tratamiento largo plazo con el felodipino, ni efectos de importancia clínica en el control metabólico (HbA1c) de pacientes con diabetes tipo II que recibieron seis meses de tratamiento.

Generalmente, el felodipino también puede administrarse a pacientes que padecen en forma concomitante una disfunción ventricular izquierda y que reciben un tratamiento convencional, o a pacientes con asma, diabetes, gota o hiperlipidemia.

Efecto antihipertensivo: El felodipino reduce la presión arterial mediante una disminución de la resistencia vascular periférica. En los pacientes hipertensos, Plendil reduce la presión arterial en posición sentada y de pie, tanto en reposo como durante el ejercicio. El felodipino no provoca hipotensión ortostática porque carece de efecto en el músculo liso venoso y en los mecanismos de control adrenérgicos. La reducción de la presión arterial puede provocar inicialmente un aumento reflejo temporal de la frecuencia y del gasto cardíaco. La coadministración del felodipino con β -bloqueadores contrarresta este aumento de la frecuencia cardíaca. Se observa una correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas de felodipino y la disminución de la resistencia periférica total y de la presión arterial. En el estado de equilibrio, el efecto se mantiene con todas las dosis terapéuticas, reduciendo la presión arterial durante 24 horas.

El tratamiento con el felodipino provoca una regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo. El felodipino ejerce un efecto natriurético y diurético, pero ningún efecto potasiurético. Reduce la reabsorción tubular de sodio y de agua, lo cual puede explicar por qué el paciente no presenta retención hidrosalina. El felodipino reduce la resistencia vascular renal y aumenta la perfusión renal, pero no modifica la velocidad de filtración glomerular. El felodipino no afecta la excreción urinaria de albúmina. En el estudio HOT (*Hypertension Optimal Treatment* – Tratamiento óptimo de la hipertensión) en el que participaron 18,790 pacientes con hipertensión leve a moderada, el tratamiento con Plendil combinado con un inhibidor de la ECA, un β -bloqueador y/o un diurético, cuando fue necesario, permitió alcanzar una presión arterial diastólica (PAD) \leq 90 mmHg en el 93% de los pacientes.

En ese mismo estudio, la incidencia de accidentes cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo II (n=1501) fue significativamente menor (50%) en el grupo donde el objetivo era alcanzar una PAD \leq 80 mmHg (11.9/1000 años-paciente), que en el grupo donde el objetivo era alcanzar una PAD \leq 90 mmHg (24.4/1000 años-paciente).

En el estudio sueco STOP-2 en el que participaron 6614 pacientes de 70 a 84 años, se utilizaron dos antagonistas del calcio, entre ellos Plendil. Los resultados del estudio indican que el tratamiento antihipertensivo con antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina, combinados con β -bloqueadores si es necesario, no tiene efecto alguno en la mortalidad cardiovascular con respecto al tratamiento convencional con β -bloqueadores y/o diuréticos. Para el tratamiento de pacientes hipertensos, Plendil puede administrarse en monoterapia o combinarse con otros antihipertensivos tales como β -bloqueadores, diuréticos o inhibidores de la ECA.

Efecto antianginoso: El felodipino ejerce su efecto mediante la dilatación de los vasos coronarios, lo que también mejora la perfusión y el suministro de oxígeno al corazón. Reduce la carga de trabajo cardiaco disminuyendo la resistencia arterial periférica (disminución de la poscarga), lo que conduce a una menor demanda de oxígeno del miocardio. El felodipino contrarresta el vasospasmo coronario.

El felodipino mejora la capacidad de esfuerzo y reduce los ataques de angina en pacientes con angina de pecho estable inducida por el ejercicio.

Al principio del tratamiento se produce un aumento reflejo transitorio de la frecuencia cardiaca, que puede contrarrestarse mediante la coadministración de un β -bloqueador. El efecto se aprecia después de 2 horas y dura 24 horas.

Para el tratamiento de la angina de pecho, el felodipino puede combinarse con β -bloqueadores o administrarse en monoterapia.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Los comprimidos Plendil de liberación prolongada llevan incrustado el principio activo en un polímero que, al entrar en contacto con el agua, forma una capa de gel que libera continuamente el felodipino para que produzca su efecto lentamente.

La biodisponibilidad del felodipino es de aproximadamente un 15% y es independientemente de la ingestión de alimentos. No obstante, los alimentos afectan la velocidad de absorción, mas no el grado de absorción, provocando un aumento de aproximadamente un 65% de la concentración plasmática máxima, la cual se alcanza después de 3 a 5 horas. El grado de unión a las proteínas plasmáticas es de un 99%. El volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 10 L/kg. La vida media de eliminación del felodipino es de aproximadamente 25 horas y el estado de equilibrio se alcanza después de 5 días. No existe ningún riesgo de acumulación durante el tratamiento a largo plazo. La depuración media es de 1200 ml/minuto. La menor depuración en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia hepática da lugar a mayores concentraciones plasmáticas de felodipino. Sin embargo, la edad por sí sola no explica totalmente las variaciones de las concentraciones plasmáticas entre los sujetos. El felodipino se metaboliza en el hígado y ninguno de los metabolitos conocidos ejerce efectos vasodilatadores. Cerca del 70% de la dosis administrada se excreta en forma de metabolitos en la orina y el resto se elimina por la vía fecal. Menos del 0.5% de la dosis administrada se recupera en forma intacta en la orina. La insuficiencia renal no afecta las concentraciones plasmáticas de felodipino, aunque se observa acumulación de los metabolitos inactivos. El felodipino no se elimina por hemodiálisis.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2018.