

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPLENDIL ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 5 mg y 10 mg
Felodipino.

Splendil ER Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 5 mg.
Felodipino

Composición

✓ **Splendil ER Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 5 mg.**

Cada comprimido recubierto contiene: Felodipino 5,0 mg
Excipientes c.s.: hiprolosa, hipromelosa 50 mPas, hipromelosa 10000 mPas; lactosa anhidra, celulosa microcristalina, aceite de castor hidrogenado polioxil 40, propilgalato, silicato de aluminio sódico, estearil fumarato de sodio, cera carnauba, óxido de hierro café, óxido de hierro amarillo, hipromelosa 6 mPas, macrogol 6000; dióxido de titanio.

✓ **Splendil ER Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 10 mg.**

Cada comprimido recubierto contiene: Felodipino 5,0 mg
Excipientes c.s.: hiprolosa, hipromelosa 50 mPas, hipromelosa 10000 mPas; lactosa anhidra, celulosa microcristalina, aceite de castor hidrogenado polioxil 40, propilgalato, silicato de aluminio sódico, estearil fumarato de sodio, cera carnauba, óxido de hierro café-rojizo, óxido de hierro amarillo, hipromelosa 6 mPas, macrogol 6000; dióxido de titanio.

Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada, basados en el principio de la matriz de gel hidrofílica.

El comprimido Splendil de 5 mg es rosa, circular, biconvexo, de 9 mm de diámetro, y lleva la leyenda A/Fm grabada en una cara y 5 en la otra.

Indicaciones

Hipertensión
Angina de Pecho.

Posología y forma 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 Splendil. En algunos pacientes, por ejemplo los de edad avanzada y aquellos con insuficiencia hepática, la dosis de 2.5 mg una vez al día puede ser suficiente. Por lo general no se necesitan dosis mayores de 10 mg una vez al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPLENDIL ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 5 mg y 10 mg
Felodipino.

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. Splendil puede combinarse con β -bloqueadores.

Insuficiencia renal.

La insuficiencia renal no afecta las concentraciones plasmáticas de felodipino y no es necesario ajustar la dosis. Splendil 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.

Contraindicaciones

Embarazo

Hipersensibilidad conocida al felodipino o a otro componente del producto.

Insuficiencia cardíaca descompensada.

Infarto de miocardio agudo.

Angina de pecho inestable.

Advertencias y precauciones especiales de empleo.

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

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 Splendil (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.

Interacciones

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SPLENDIL ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 5 mg y 10 mg Felodipino.

fenobarbital, y la rifampicina, así como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Cuando se administró el felodipino junto con carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, el ABC del felodipino disminuyó en un 93% de 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 de HIV. 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%.

Embarazo y lactancia.

Embarazo.

Se carece de información pertinente sobre el tratamiento de mujeres embarazadas con Splendil. Como se han observado efectos teratogénicos en los estudios con animales, Splendil 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, Splendil no debe administrarse durante la lactancia. Cuando se considera

3

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Aprobación ISP Res. RW N°16974/14; 16978/14 (13-ago-2014)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPLENDIL ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 5 mg y 10 mg
Felodipino.

que el beneficio terapéutico supera el riesgo, debe contemplarse la posibilidad de suspender la lactancia.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

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

Efectos indeseables.

La reacción adversa más frecuente a Splendil 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 hiperglicemia es un efecto indeseable que se relaciona con esta clase de medicamentos, con el felodipino sólo se ha observado en casos aislados.

Frecuencia / Órgano	Frecuentes ($\geq 1/100$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Raros ($\geq 1/10000$, < 1/1000)	Muy raros (< 1/10000)
Trastornos generales		Fatiga.		Fiebre.
Circulación	Bochornos con sensación de calor, tumefacción de los tobillos.	Palpitaciones, taquicardia.		Extrasístoles, hipotensión con taquicardia que puede agravar la angina de pecho en sujetos sensibles, vasculitis leucocitoclástica.
Trastornos endocrinos				Hiperglicemia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPLENDIL ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 5 mg y 10 mg
Felodipino.

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

Sobredosis

Toxicidad: Una dosis de 10 mg provocó una intoxicación leve en un niño de dos años, mientras que dosis de 150 mg 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, hiperglicemia, 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 mg mcg/kg en niños) debido al riesgo de estimulación vagal. Control del ECG. Tratamiento con un respirador como regla general.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPLENDIL ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 5 mg y 10 mg
Felodipino.

Corrección del equilibrio ácido-base 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

Grupo farmacoterapéutico: antagonista del calcio

Código ATC: C08CA02

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

El principio activo de Splendil 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 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, Splendil 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 cardíacos. La coadministración del felodipino con β -bloqueadores contrarresta este aumento de la frecuencia cardíaca. Se observa una correlación positiva entre las concentraciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPLENDIL ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 5 mg y 10 mg
Felodipino.

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 18790 pacientes con hipertensión leve a moderada, el tratamiento con Splendil combinado con un inhibidor de la ECA, un β -bloqueador y/o un diurético, cuando fue necesario, permitió alcanzar una presión arterial diastólica (PAD) ≤ 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 ≤ 80 mmHg (11.9/1000 años-paciente), que en el grupo donde el objetivo era alcanzar una PAD ≤ 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 de calcio, entre ellos, Splendil. 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, Splendil 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 cardíaco 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 calidad de vida 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 cardíaca, que puede contrarrestarse mediante la coadministración de un β -bloqueador. El efecto se aprecia después de 2 horas y dura 24 horas.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPLENDIL ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 5 mg y 10 mg
Felodipino.

Propiedades farmacocinéticas

Los comprimidos Splendil 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, más 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.

Lista de excipientes

Cera carnauba, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, óxidos de hierro E172, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polietilenglicol 6000, aceite de ricino hidrogenado polioxílico 40, galato de propilo, silicato de aluminio sódico, fumarato de estearilo sódico, dióxido de titanio E171, agua purificada.

Plazo de caducidad

Véase la fecha de caducidad en la etiqueta y la caja externa.

Precauciones especiales de almacenamiento

No se almacene a más de 30°C

Tamaño del envase

Véase en la caja externa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPLENDIL ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 5 mg y 10 mg
Felodipino.

Fecha de Revisión del Texto

Agosto de 2004

Las marcas registradas citadas en este documento son propiedad del grupo AstraZeneca.

AstraZeneca AB, Södertälje, Suecia.

CV.000-162-576.3.0