



DILTIAZEM Tabletas 60 mg

1. MARCA COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

Diltiazem Tabletas x 60 mg

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

DILTIAZEM TABLETAS x 60mg

Cada tableta contiene:

Principio Activo:

Diltiazem clorhidrato USP

60.0 mg

Excipientes:

c.s.p.

3. FORMA FARMACEUTICA

Diltiazem Tabletas x 60 mg

4. INFORMACION CLINICA

4.1 INDICACIONES TERAPEUTICAS

Tratamiento de la hipertensión arterial leve y moderada en monoterapia o en combinación.

Manejo de la angina crónica estable y angina debido a espasmo arterial coronario.

4.2 POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Las dosis se deben ajustar de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

En hipertensión

Monoterapia: las dosis de inicio son 180 a 240 mg diarios, aunque algunos pacientes podrían responder con dosis menores. El efecto antihipertensivo máximo se observa generalmente a los 14 días de la terapia crónica y así mismo, los ajustes de dosis deben corresponder con estos tiempos. El rango de dosis usualmente estudiada en los estudios clínicos fue de 240 mg a 360 mg diarios.

Puede ser necesario ajustar la dosis de diltiazem con otro antihipertensivo cuando se usan en combinación.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

En angina

Se puede empezar 30 mg 4 veces en el día antes de las comidas, aumentado a 240 mg (3 a 4 dosis iguales) en un intervalo de 1 a 2 días. Una dosis de 360 mg diarios en 3 a 4 dosis iguales puede intentarse bajo una supervisión cuidadosa.

4.3 POBLACIONES ESPECIALES

Niños: La seguridad y efectividad en niños no ha sido establecida. Por lo tanto, el diltiazem no está recomendado en niños.

Adultos Mayores

Insuficiencia hepática: Diltiazem debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: Diltiazem debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

4.4 CONTRAINDICACIONES

- Síndrome del seno enfermo, excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- - Bradicardia severa (menor de 40 latidos por minuto).
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- Hipersensibilidad a diltiazem o a los excipientes.
- Uso concomitante con dantroleno en infusión (ver la sección Interacciones).
- Uso concomitante de ivabradina (ver la sección Interacciones)
- Uso concomitante de lomitapida (ver sección de interacciones)
- Uso concomitante de asunaprevir (ver sección de interacciones)

4.5 ADVERTENCIAS

PI: CO_DILTIAZEM HYDROCHLORIDE_TAB_60MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0223000
Annotated: VV-LBL-0223002

PIL ASOCIADO: N.A.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Es necesaria una estrecha vigilancia en pacientes con función ventricular izquierda disminuida, con bradicardia (por riesgo de exacerbación) o con bloqueo auriculoventricular de primer grado detectado por electrocardiograma (por riesgo de exacerbación y, rara vez, de bloqueo completo).

En caso de anestesia general, el anesthesiólogo debe estar informado de que el paciente se encuentra tomando diltiazem. Los bloqueadores de canales de calcio podrían reforzar la depresión de la contractilidad cardiaca, de la conductividad y de la automaticidad, lo mismo que la dilatación vascular, asociadas con los anestésicos.

PRECAUCIONES

Las concentraciones plasmáticas de diltiazem pueden aumentar en el adulto mayor y en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Deben observarse estrictamente las contraindicaciones y precauciones y desde el inicio del tratamiento debe adelantarse una estrecha vigilancia, en particular, de la frecuencia cardiaca.

Los agentes bloqueadores de canales de calcio, como diltiazem, pueden estar asociados a cambios de ánimo, incluyendo depresión (ver Interacciones y Reacciones Adversas).

Al igual que otros agentes calcioantagonistas, diltiazem posee un efecto inhibitorio sobre la motilidad intestinal, debido a esto se debe usar con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar obstrucción intestinal. Los residuos de las tabletas de liberación prolongada de Diltiazem pueden pasar a las heces de los pacientes, sin embargo, este hallazgo no tiene relevancia clínica.

Es necesario un monitoreo cuidadoso en los pacientes con diabetes mellitus latente o manifiesta, debido a un posible aumento en la glucosa sanguínea.

El uso de diltiazem puede inducir broncoespasmo, incluida la agravación del asma, especialmente en pacientes con hiperreactividad bronquial preexistente. También se han informado casos después del aumento de la dosis. Los pacientes deben

controlarse para detectar signos y síntomas de insuficiencia respiratoria durante la terapia con diltiazem.

4.6 INTERACCIONES

- USO CONCOMITANTE CONTRAINDICADO:

DANTROLENO (infusión): en animales, se observa con regularidad, fibrilación ventricular letal cuando se administran concomitantemente verapamilo y dantroleno por vía intravenosa. La combinación de un antagonista del calcio y dantroleno es, por tanto, potencialmente peligrosa (Ver sección “Contraindicaciones”).

IVABRADINA: Diltiazem y ivabradina son sustancias reductoras de la frecuencia cardíaca. Además, el diltiazem aumenta la exposición a ivabradina (aumento de 2 a 3 veces en el AUC) a través de la inhibición de CYP 3A4. Esto podría conducir a una reducción exacerbada en la frecuencia cardíaca del paciente (ver Contraindicaciones)

LOMITAPIDA: Diltiazem (inhibidor moderado de CYP3A4) puede incrementar las concentraciones en plasma de lomitapida a través de la inhibición de CYP3A4 (ver sección de contraindicaciones).

ASUNAPREVIR: Diltiazem (inhibidor moderado de CYP3A4) puede incrementar las concentraciones en plasma de asunaprevir a través de la inhibición de CYP3A4 (ver sección de contraindicaciones).

- COMBINACIONES QUE REQUIEREN CAUTELA:

LITIO: riesgo de aumento de la neurotoxicidad inducida por litio.

DERIVADOS DE NITRATOS: aumento de los efectos hipotensivos y desvanecimientos (efectos vasodilatadores aditivos). En todos los pacientes tratados con antagonistas del calcio, el uso de derivados nitrados debe emprenderse sólo en dosis incrementadas gradualmente.

TEOFILINA: aumento de los niveles circulantes de teofilina.

ALFA-ANTAGONISTAS: aumento de los efectos antihipertensivos.

El tratamiento concomitante con alfa-antagonistas puede provocar hipotensión, o agravarla. La combinación de diltiazem con un alfa-antagonista debería considerarse sólo bajo estricta vigilancia de la presión arterial.

AMIODARONA, DIGOXINA: aumento del riesgo de bradicardia.

Se requiere cautela cuando estos compuestos se combinan con diltiazem, en particular, en pacientes ancianos y cuando se emplean dosis elevadas.

BETA-BLOQUEADORES: posibilidad de trastornos del ritmo (marcada bradicardia, paro sinusal), trastornos de la conducción sinoauricular y auriculoventricular e insuficiencia cardiaca (efecto sinérgico).

Tal combinación debe usarse solamente bajo estrecha vigilancia clínica y monitoreo con ECG, en particular, al comienzo del tratamiento.

Se ha informado un mayor riesgo de depresión cuando el diltiazem se coadministra con betabloqueantes (ver Reacciones adversas)

OTROS COMPUESTOS ANTIARRITMICOS: Puesto que diltiazem posee propiedades antiarrítmicas, no se recomienda su uso concomitante con otros compuestos antiarrítmicos debido al riesgo de aumento de efectos cardiacos adversos causados por la acción aditiva. Esta combinación debería usarse solamente bajo estrecha vigilancia clínica y ECG.

CARBAMAZEPINA: aumento de los niveles de carbamazepina circulante.

Se recomienda determinar las concentraciones de carbamazepina plasmática y, si es necesario, debe ajustarse la dosis de carbamazepina.

RIFAMPICINA: riesgo de disminución de los niveles plasmáticos de diltiazem, luego de iniciar terapia con rifampicina. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente al iniciar o terminar el tratamiento con rifampicina.

COMPUESTOS ANTI-H₂ (cimetidina, ranitidina): aumento de las concentraciones plasmáticas de diltiazem.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Los pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento con diltiazem deben vigilarse cuidadosamente cuando inician o suspenden terapia con compuestos anti-H₂. Podría ser necesario ajustar la dosis diaria de diltiazem.

CICLOSPORINA: aumento de los niveles de ciclosporina circulante.

Se recomienda reducir la dosis de ciclosporina, vigilar la función renal y determinar los niveles de ciclosporina circulante. La dosis debe ajustarse durante la terapia combinada y después de su discontinuación.

FENITOINA: cuando se co-administra con fenitoína, diltiazem puede incrementar la concentración plasmática de fenitoína. Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

MEDIO DE CONTRASTE - RAYOS X: los efectos cardiovasculares de un bolus intravenoso de un medio de contraste de rayos X iónico, tales como hipotensión, pueden incrementarse en los pacientes tratados con diltiazem.

Se requiere precaución especial en pacientes que reciben concomitantemente diltiazem y medio de contraste de rayos – X.

MEDICAMENTOS ANTIPLAQUETARIOS: En un estudio farmacodinámico, diltiazem demostró inhibir la agregación plaquetaria. Aunque se desconoce la importancia clínica de este hallazgo, se deben considerar los posibles efectos aditivos cuando se usan con fármacos antiplaquetarios.

Información General que debe tomarse en cuenta:

Debido al potencial de efectos aditivos, se debe tener precaución y hacer una titulación cuidadosa en pacientes que reciben Diltiazem concomitantemente con otros agentes que se conoce que afectan la contractilidad y/o la conducción cardíaca.

Diltiazem es metabolizado por la enzima CYP3A4. Se ha documentado un incremento moderado (menor de dos veces del valor normal) de los niveles de

Diltiazem en casos de co-administración con un inhibidor más potente de la enzima CYP3A4.

El jugo de toronja puede aumentar la exposición a diltiazem (1.2 veces). Los pacientes que consumen jugo de toronja deben ser monitoreados para detectar aumento de efectos adversos de diltiazem. El zumo de toronja se debe evitar si se sospecha de una interacción.

Diltiazem es a su vez un inhibidor de la isoforma de CYP3A4. La co-administración con otros sustratos de CYP3A4 puede resultar en un incremento en la concentración plasmática del medicamento coadministrado. La co-administración de Diltiazem con inductores de la enzima CYP3A4 puede resultar en disminuciones de la concentración plasmática de Diltiazem.

BENZODIACEPINAS (Midazolam, trazolam): Diltiazem aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de midazolam y triazolam y prolonga su vida media. Se debe tener precaución especial cuando se prescriben benzodiazepinas de corta acción metabolizadas por la vía de CYP3A4 en pacientes que usan diltiazem.

CORTICOSTEROIDES (metilprednisolona): inhibición del metabolismo de la metilprednisolona (CYP3A4) e inhibición de la glicoproteína-P. El paciente debe ser monitoreado cuando inicia tratamiento con metilprednisolona. Un ajuste en la dosis de metilprednisolona puede ser necesario.

ESTATINAS: Diltiazem es un inhibidor de CYP3A4 y ha mostrado aumentar significativamente el área bajo la curva de algunas estatinas. El riesgo de miopatías y rhabdomiolisis debido a las estatinas metabolizadas por CYP3A4 puede aumentarse con el uso concomitante de diltiazem. Cuando sea posible se debe usar una estatina no metabolizada por CYP3A4 junto con diltiazem, de lo contrario se requiere un monitoreo estricto por signos y síntomas de una posible toxicidad por estatinas.



CILOSTAZOL: Inhibición del metabolismo de cilostazol (CYP3A4). Diltiazem ha demostrado aumentar la exposición a cilostazol y mejorar su actividad farmacológica.

4.7 EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: existe información muy limitada del uso de Diltiazem en mujeres embarazadas. Se ha visto que este compuesto presenta toxicidad reproductiva en algunas especies animales (ratas, ratones y conejos). Por lo tanto, Diltiazem no es recomendado durante el embarazo y en mujeres con potencial de gestación que no usen una contracepción efectiva.

Lactancia: Diltiazem es excretado en la leche materna en bajas concentraciones. La lactancia debe ser evitada mientras se está tomando Diltiazem Si el uso de Diltiazem es considerado esencial, se debe instaurar un método alternativo de alimentación al lactante.

4.8 EFECTO SOBRE LA HABILIDAD DE CONDUCIR U OTRAS TAREAS PELIGROSAS

No se dispone de datos acerca del efecto sobre la conducción de vehículos o la operación de máquinas.

4.9 REACCIONES ADVERSAS

Se utiliza la siguiente frecuencia de presentación CIOMS cuando es aplicable: muy frecuente: $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; infrecuente ≥ 0.1 y $< 1\%$; raro ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; muy raro $< 0.01\%$; no conocido (no puede estimarse con la información disponible).

En el mismo grupo de frecuencia, los eventos adversos son presentados en orden descendente de acuerdo a su seriedad.

-Sistema nervioso y desordenes psiquiátricos:

Frecuente: cefalea, mareos

Infrecuentes: nerviosismo, insomnio

-Trastornos cardiacos:

Frecuentes: Bloqueo auriculoventricular, palpitaciones

Infrecuentes: bradicardia

El bloqueo auriculoventricular puede ser de primer, segundo o tercer grado; y el bloqueo de ramas también puede ocurrir.

-Trastornos generales

Muy frecuentes: edema de miembros inferiores

Frecuente: malestar general

-Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: estreñimiento, dispepsia, dolor gástrico, náuseas

Infrecuentes: vómito, diarrea

Raros: boca seca

-Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: eritema

Raros: urticaria

-Trastornos vasculares:

Frecuentes: enrojecimiento

Infrecuentes: hipotensión ortostática

-Trastornos hepaticos:

Infrecuentes: elevación de las enzimas hepáticas (AST, ALT, LDH, ALP)

EXPERIENCIA POST COMERCIALIZACIÓN:

Las reacciones adversas reportadas durante la experiencia post comercialización son derivadas de reportes espontáneos y por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas no es conocida.

-Desordenes en la sangre y en sistema linfático

Trombocitopenia

-Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso

Cambios en el estado de ánimo (incluyendo depresión), síndrome extrapiramidal

-Trastornos cardiacos

Bloqueo sinoauricular, falla cardiaca congestiva, paro sinusal, paro cardíaco (asistolia)

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo (incluyendo agravamiento del asma)

-Trastornos gastrointestinales

Hiperplasia gingival

-Trastornos metabólicos y nutricionales

Hiperglicemia

-Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Fotosensibilidad (incluyendo queratosis liquenoide en áreas de la piel expuestas al sol), edema angioneurótico, eritema multiforme (incluyendo síndrome de Steven-Johnsons y necrólisis epidérmica tóxica), sudoración, dermatitis exfoliativa, exantema pustuloso generalizado agudo, ocasionalmente eritema descamativo con o sin fiebre.

-Trastornos vasculares

Vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)

-Trastornos hepato biliares

Hepatitis

-Trastornos de la mama y del sistema reproductivo

Ginecomastia

4.10 SOBREDOSIFICACION

Los efectos clínicos de la sobredosis aguda pueden incluir hipotensión acentuada, que lleve a colapso, bradicardia sinusal con o sin disociación isorrítmica, paro sinusal, trastornos de la conducción auriculoventricular y paro cardíaco.

El tratamiento en un hospital, debe incluir lavado gástrico y/o diuresis osmótica. Los trastornos en la conducción pueden manejarse mediante un marcapasos temporal. Los tratamientos correctivos propuestos son: atropina, vasopresores, agentes inotrópicos, glucagón e infusión de gluconato de calcio.

5 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

Propiedades antianginosas: el diltiazem frena la entrada del calcio transmembranal a nivel de las fibras miocárdicas y de las fibras musculares lisas de los vasos sanguíneos, reduciendo por consiguiente la cantidad de calcio intracelular que alcanza las proteínas contráctiles. Diltiazem aumenta el flujo sanguíneo en las arterias coronarias por disminución de la resistencia vascular. Diltiazem disminuye el trabajo cardíaco por su efecto sobre la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular periférica. Diltiazem posee un efecto reductor moderado de la frecuencia cardíaca en sujetos sanos y alarga discretamente la conducción intranodal, sin efectos sobre el haz de Hiss.

Propiedades antihipertensivas: la actividad antagonista cálcica del diltiazem conlleva a vasodilatación arterial moderada y a una mejoría de la complacencia de las grandes arterias, lo cual produce en el paciente con hipertensión un descenso de la presión arterial gracias a la reducción de la resistencia vascular periférica sin producir taquicardia refleja, y por el contrario, se nota una leve reducción de la frecuencia cardíaca. El flujo sanguíneo esplácnico, y en particular el renal y

coronario se mantienen o incrementan. Durante tratamientos prolongados, Diltiazem no estimula el sistema renina angiotensina aldosterona y no conlleva retención hidrosódica. Diltiazem reduce la hipertrofia ventricular izquierda en el paciente hipertenso. Diltiazem no modifica el gasto cardíaco y no se ha puesto de manifiesto efecto inotrópico negativo sobre el miocardio sano. Diltiazem reduce moderadamente la frecuencia cardíaca y puede producir un efecto depresor sobre el nodo sinusal patológico.

TOXICIDAD CRÓNICA

En estudios realizados en perros y ratas diseñados para producir toxicidad de forma subaguda y crónica, se asociaron altas dosis de Diltiazem con daño hepático. En especial en estudios hepáticos subagudos, dosis orales de 125 mg/kg y mayores en ratas, se asociaron con cambios histológicos en el hígado, que fueron reversibles una vez se discontinuó el medicamento. En perros, dosis de 20 mg/kg también fueron asociadas con cambios hepáticos; sin embargo, estos cambios fueron reversibles con dosis continuadas.

6 INFORMACION FARMACEUTICA

6.1 FECHA DE EXPIRACION

Diltiazem Tabletas x 60 mg: 24 meses

6.2 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase y empaque original a temperatura no mayor a 30°C.

6.3 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Diltiazem Tabletas x 60 mg: Blister PVC-PVDC/ALUMINIO



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

REVISIÓN LOCAL

Abril 2021

REFERENCIA

Versión CCDS V08 LRC 29 Mayo de 2015. Revisión Junio 2015.

Versión según CCDS V9 LRC 16 Noviembre 2015 + CCDS V10 LRC 11 Agosto 2016 + CCDS V11 LRC 13 Julio 2017+ CCDS V12 LRC 26 Octubre 2017.

Revisión Septiembre 2018.

Diltiazem_CCDSv13_LRC 21 Feb 2019. Revisión Marzo 2021.

Diltiazem- DDI with Asunaprevir and Lomitapide-CCDSv14-LRC 28 Jan 2021.

Revisión: Abril 2021