

DILTIAZEM CLORHIDRATO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diltiazem clorhidrato 60 mg tableta

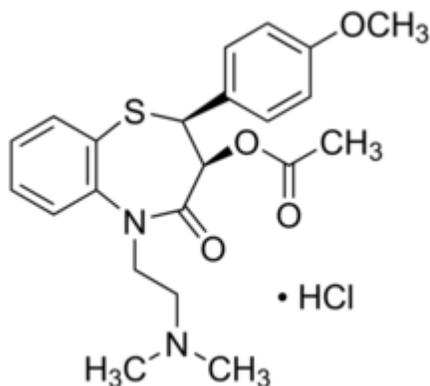
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta contiene:

Diltiazem clorhidrato 60 mg

Excipientes c.s

97.5 mg de lactosa monohidratada.



[(2S, 3S)-5-[2-(dimetilamino) etil]-2-(4-metoxifenil)-4-oxo-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-3-il] acetato;hidrocloruro

3. FORMA FARMACÉUTICA

Diltiazem clorhidrato 60 mg se presenta en forma de tabletas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la angina de pecho, incluyendo la angina de Prinzmetal (vasoespástica).

Tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Angina de pecho:

La dosis inicial es de 120 mg al día. La dosis se debe ajustar a las necesidades de cada paciente a intervalos de uno o dos días hasta obtener la respuesta óptima. Aunque cada paciente puede responder a una dosis diferente, el rango de dosis de mantenimiento se encuentra entre 180 y 360 mg/día.

En la angina inestable se pueden llegar a administrar dosis de hasta 480 mg/día.

Hipertensión arterial:

La dosis inicial es de 120-180 mg al día. La dosis se debe ajustar a las necesidades de cada paciente. El efecto antihipertensivo máximo se observa normalmente a los 14 días de tratamiento crónico, por lo que es este el momento para ajustar la dosis. Aunque cada paciente puede responder a una dosis diferente, el rango de dosis de mantenimiento se encuentra entre 180 y 360 mg/día. El uso de diltiazem con otro agente antihipertensivo puede producir un efecto antihipertensivo aditivo. Asimismo, el uso concomitante de diltiazem u otro antihipertensivo, puede requerir un ajuste de dosis.

Niños

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños. Por lo tanto, Diltiazem no está recomendado para uso en niños.

Pacientes con Insuficiencia renal: Diltiazem debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Si fuese necesario administrar diltiazem en un paciente con insuficiencia renal, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Diltiazem debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Diltiazem se metaboliza por el hígado (ver sección 5.2). Si fuese necesario administrar diltiazem en un paciente con insuficiencia hepática, el ajuste inicial de la dosis se debe realizar con precaución.

Pacientes de edad avanzada:

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles al efecto hipotensor de los antihipertensivos. Asimismo, en los pacientes de edad avanzada, es menos acusado el metabolismo de primer paso hepático de diltiazem (ver sección 5.2). Si fuese necesario administrar diltiazem en un paciente anciano, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución.

Forma de administración

Las tabletas de diltiazem se deben administrar preferentemente antes de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a diltiazem o a los excipientes (ver sección 6.1.)
- Síndrome del seno enfermo, excepto en presencia de un marcapasos ventricular funcional.
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado, excepto en presencia de un marcapasos ventricular funcional.
- Hipotensión (tensión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Infarto agudo de miocardio complicado (bradicardia, hipotensión severa, insuficiencia ventricular izquierda).
- Insuficiencia cardiaca congestiva con edema pulmonar o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%.
- Bradicardia severa (habitualmente asociada a un ritmo cardiaco menor de 40 latidos por minuto).
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- Uso concomitante con dantroleno en infusión (debido al riesgo de fibrilación ventricular. Ver sección 4.5).
- Shock.
- Uso concomitante con Ivabradina.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Conducción cardiaca:

Diltiazem prolonga los períodos refractarios del nodo AV sin prolongar significativamente el tiempo de recuperación sinusal, excepto en pacientes con enfermedad del nodo sinusal. En raras ocasiones este efecto puede dar lugar a bradicardia (especialmente en pacientes con enfermedad del nodo sinusal) o bloqueo AV de segundo o tercer grado. El uso concomitante de betabloqueantes o digitálicos puede dar lugar a efectos aditivos sobre la conducción cardiaca (ver sección 4.5). Durante el tratamiento con diltiazem, se recomienda controlar regularmente el ritmo cardíaco, el cual no debe descender por debajo de 40 latidos/minuto.

Es necesaria una estrecha monitorización de los pacientes con función ventricular izquierda reducida, bradicardia (riesgo de exacerbaciones) o con bloqueo auriculoventricular de primer grado detectado en el ECG (riesgo de exacerbación y raramente bloqueo completo).

Antes de la anestesia general, se debe informar al anestesiista de que el paciente está siendo tratado con este medicamento. La depresión de la contractilidad, conducción y automatismo cardiaco, así como la vasodilatación asociada con anestésicos, pueden ser potenciadas por los bloqueantes de canales de calcio.

Se ha observado una elevación de las concentraciones plasmáticas de diltiazem en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Las contraindicaciones y

precauciones deben ser cuidadosamente observadas y se debe llevar a cabo una monitorización estricta al comienzo del tratamiento, particularmente de la frecuencia cardíaca.

Es necesaria una supervisión cuidadosa en pacientes con diabetes mellitus latente o manifiesta debido a un posible aumento de glucosa en sangre.

El uso de diltiazem puede inducir broncoespasmo, incluyendo agravación del asma, especialmente en pacientes con hiperreactividad bronquial preexistente. También se han notificado casos después del aumento de la dosis. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de deterioro respiratorio durante el tratamiento con diltiazem.

Insuficiencia cardíaca congestiva: aunque en preparaciones de tejidos animales aislados, diltiazem tiene un efecto inotrópico negativo, los estudios hemodinámicos realizados en humanos con función ventricular normal no han mostrado una reducción del índice cardíaco ni efectos negativos uniformes sobre la contractilidad (dP/dt). Se debe tener precaución cuando se utilice diltiazem en pacientes con alteración de la función ventricular, ya que la experiencia con este medicamento, en monoterapia o en combinación con beta-bloqueantes, es muy limitada en este tipo de pacientes.

Hipotensión: el descenso de la tensión arterial asociado al tratamiento con diltiazem puede dar lugar, en ocasiones, a hipotensión sintomática.

Pruebas de laboratorio: diltiazem presenta un importante metabolismo hepático, excretándose por los riñones así como por la bilis. Al igual que con otros medicamentos administrados durante períodos prolongados de tiempo, los parámetros de laboratorio se deben controlar de forma regular. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Generales: las alteraciones dermatológicas pueden ser transitorias y desaparecer a pesar de continuar el tratamiento con diltiazem. No obstante, también se han notificado en raras ocasiones algunos casos de erupciones cutáneas que han progresado a eritema multiforme y/o dermatitis exfoliativa (necrólisis epidérmica). Si una reacción dermatológica persiste, el fármaco deberá ser retirado (ver sección 4.8).

Los bloqueantes de los canales del calcio, como diltiazem, pueden asociarse con cambios de estado de ánimo, incluyendo depresión.

Como otros antagonistas de los canales del calcio, diltiazem tiene un efecto inhibitorio sobre la motilidad intestinal. Por tanto, se debe utilizar con precaución en pacientes que tengan riesgo de desarrollar obstrucción intestinal.

Emplee con precaución durante el embarazo.

Poblaciones especiales: en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática, pueden observarse elevaciones de las concentraciones plasmáticas de diltiazem. Se deben observar cuidadosamente las contraindicaciones y precauciones así como realizar una monitorización estrecha a estos pacientes, especialmente la frecuencia cardíaca, al inicio del tratamiento. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, y en pacientes ancianos o de edad avanzada.

Disfunción hepática aguda: en raras ocasiones se han observado elevaciones significativas de enzimas como fosfatasa alcalina, láctato-deshidrogenasa (LDH), glutámico-oxaloacético transaminasa (GOT), glutámico-pirúvico transaminasa (GPT), así como otras alteraciones sugestivas de daño hepático agudo. Estas reacciones habitualmente han sido reversibles al interrumpir el tratamiento. **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben de tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante contraindicado:

Dantroleno (infusión): Con la administración intravenosa concomitante de verapamilo y dantroleno se observó regularmente en animales fibrilación ventricular mortal. Dantroleno puede aumentar la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico e hiperpotasemia, resultando en efectos aditivos o sinérgicos sobre el descenso de la tensión arterial y/o frecuencia cardíaca. La combinación de un antagonista de calcio y dantroleno es, por lo tanto, potencialmente peligrosa. La administración conjunta de dantroleno y diltiazem está contraindicada (ver sección 4.3).

Ivabradina: Tanto diltiazem como ivabradina reducen la frecuencia cardíaca. Por otra parte, diltiazem aumenta la exposición de ivabradina (de 2 a 3 veces mayor en ABC) a través de la inhibición de CYP3A4. Esto podría conducir a una reducción exacerbada en el ritmo cardíaco del paciente (ver sección 4, Contraindicaciones).

Combinaciones que requieren precaución:

Medicamentos sustratos del CYP3A4: Información disponible sobre buspirona, triazolam, fenitoína, ciclosporina, sirolimus, metilprednisolona, simvastatina y lovastatina, así como

notificaciones de casos de interacción con fenitoína, carbamazepina, warfarina, teofilina o digoxina han mostrado la inhibición sobre el CYP3A4 (ver más adelante).

Diltiazem puede inhibir el metabolismo de carbamazepina, teofilina, warfarina y rifampicina, con el consiguiente aumento los niveles plasmáticos y por consiguiente del riesgo de toxicidad de estos medicamentos. Se recomienda precaución y una estrecha monitorización de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos cuando se administre diltiazem concomitantemente y si fuera necesario un ajuste de la dosis.

Antagonistas alfa: Potenciación del efecto hipotensor. El tratamiento simultáneo con antagonistas alfa puede producir o agravar la hipotensión. La combinación de diltiazem y un antagonista alfa solamente puede considerarse cuando se realice una monitorización estricta de la presión arterial.

Buspirona: Diltiazem aumenta la concentración máxima de buspirona y también el AUC de manera significativa cuando ambos medicamentos se administraron de manera conjunta, aumentando significativamente el efecto farmacológico y la incidencia de efectos adversos con buspirona.

Beta-bloqueantes: Posibilidad de aparición de trastornos del ritmo cardiaco (bradicardia pronunciada, paro sinusal), alteraciones de la conducción sino-auricular y aurículo-ventricular e insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Esta combinación solamente debe utilizarse bajo estricta monitorización clínica y del E.C.G., especialmente al comienzo del tratamiento.

Se ha notificado un incremento en el riesgo de desarrollar depresión cuando se co-administra diltiazem con beta-bloqueadores.

Medicamentos que pueden afectar la conducción y/o contractilidad cardiaca: cuando diltiazem sea administrado concomitantemente con otros medicamentos que puedan afectar la conducción (p.ej. betabloqueantes, amiodarona) y/o contractilidad cardiaca, se recomienda la realización de un ajuste de dosis cuidadoso y estrecha monitorización clínica y electrocardiográfica, debido al riesgo aumentado de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica.

Amiodarona, digoxina: Incremento del riesgo de bradicardia. Estos medicamentos se utilizarán con precaución al combinarlos con diltiazem, particularmente en los sujetos de edad avanzada y en los casos en que se empleen dosis altas. La administración simultánea de ambos medicamentos puede tener un efecto sinérgico en la reducción del ritmo cardiaco y la tensión arterial (ver sección 4.4). Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina cuando se inicie, modifique o interrumpa el tratamiento con diltiazem, al objeto de evitar sobre- o infra-digitalización. Esta combinación solo debe utilizarse bajo una estrecha monitorización clínica y del ECG.

Otros medicamentos antiarrítmicos: Dado que diltiazem posee propiedades antiarrítmicas, no se recomienda su prescripción simultánea junto con otros agentes antiarrítmicos, debido al riesgo de

efectos secundarios aumentados sobre el corazón a consecuencia de un fenómeno aditivo. Esta combinación puede plantear problemas, y solamente se utilizará bajo un estricto control clínico y del ECG.

Nitrato-derivados: Potenciación de los efectos hipotensores y desvanecimientos (efectos vasodilatadores aditivos). Durante el tratamiento con diltiazem se puede administrar nitroglicerina sublingual cuando ésta sea requerida. La prescripción de nitrato-derivados a pacientes tratados con antagonistas de calcio solamente podrá efectuarse incrementando gradualmente las dosis.

Otros antihipertensivos: se debe monitorizar regularmente los pacientes que reciben alfa- y betabloqueantes, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o otros agentes antihipertensivos. Podría existir un efecto antihipertensivo aditivo cuando se utiliza con alfa-bloqueantes. El tratamiento concomitante con alfa-bloqueantes puede producir o agravar la hipotensión. La combinación de diltiazem con alfa-bloqueantes solo debe ser considerada bajo una estrecha vigilancia de la tensión arterial. El tratamiento concomitante con beta-bloqueantes puede producir trastornos del ritmo (marcada bradicardia, pausa sinusal), alteraciones de la conducción sinoauricular y aurículoventricular e insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Esta combinación solo debe utilizarse bajo cuidadoso control médico y monitorizando el ECG, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunosupresores (Ciclosporina, sirolimus): Elevación de los niveles de ciclosporina circulante. Se recomienda reducir la dosis de ciclosporina, efectuar una monitorización de la función renal, analizar los niveles de ciclosporina circulante y ajustar la dosis durante la terapia combinada y al finalizar el tratamiento. Diltiazem aumenta el AUC de sirolimus cuando ambos medicamentos se administran de manera concomitante. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de ciclosporina o sirolimus que se requiere para obtener concentraciones sanguíneas terapéuticas, controlando la función renal y los niveles de inmunosupresor circulante. El uso conjunto de estos medicamentos de manera concomitante con diltiazem requiere un ajuste de dosis cuidadoso del inmunosupresor, especialmente cuando se inicia, ajusta o discontinúa el tratamiento con diltiazem.

Carbamazepina: Elevación de los niveles de carbamazepina circulante. Se recomienda analizar las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y ajustar la dosis si fuera necesario.

Teofilina: Elevación de los niveles de teofilina circulante.

Antagonistas H2 (cimetidina y ranitidina): Elevación de las concentraciones plasmáticas de diltiazem. El paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado al inicio o en la interrupción del tratamiento con antagonistas H2. Puede ser necesario ajustar diariamente la dosis de diltiazem.

Rifampicina: Riesgo de disminución de los niveles plasmáticos de diltiazem tras iniciar el tratamiento con rifampicina. El paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado al inicio o discontinuación del tratamiento con rifampicina.

Litio: Se han notificado cuadros psicóticos en pacientes en tratamiento con sales de litio a los que se administró diltiazem de manera concomitante. Aunque el mecanismo de esta interacción no está totalmente elucidado, dicha interacción puede ser debida a un efecto sinérgico de ambos medicamentos sobre los canales de calcio a nivel del sistema nervioso central. Riesgo de aumento de la neurotoxicidad inducida por litio.

Fenitoína: Cuando se administra concomitantemente diltiazem con fenitoína, diltiazem puede aumentar la concentración plasmática de fenitoína.
Se recomienda que las concentraciones plasmáticas de fenitoína sean monitorizadas.

Medios de contraste de rayos X: Los efectos cardiovasculares de un bolo intravenoso de un medio de contraste de rayos X iónicos, tales como hipotensión, puede aumentar en los pacientes tratados con diltiazem. Se requiere precaución especial en pacientes que reciben concomitantemente diltiazem y medios de contraste de rayos X.

Anestésicos: los antagonistas del calcio pueden potenciar los efectos vasodilatadores de los anestésicos así como su efecto sobre la depresión de la contractilidad, conducción o automatismo cardiacos. Las dosis debe ajustarse cuando se empleen de forma conjunta calcio-antagonistas y anestésicos.

Información general a tener en cuenta:

Debido a los posibles efectos aditivos, es necesario precaución y titulación cuidadosa en pacientes que reciben diltiazem junto con otros medicamentos que afecten a la contractilidad y/o la conducción cardíaca.

Se debe tener precaución cuando se administre diltiazem a enfermos polimedicados.

Antiagregantes plaquetarios: Información disponible indica que diltiazem puede inhibir la agregación plaquetaria. Aunque la relevancia clínica de este hallazgo es desconocida, cuando diltiazem se use concomitantemente con antiagregantes plaquetarios, los potenciales efectos aditivos deben ser considerados.

Efecto sobre el metabolismo mediado por el CYP3A4: Diltiazem es metabolizado por el CYP3A4. Se ha documentado un incremento moderado (menos del doble) de las concentraciones plasmáticas de diltiazem cuando se administró junto con un inhibidor más potente del CYP3A4.

El zumo de toronja (pomelo) puede aumentar los niveles plasmáticos de diltiazem (1,2 veces). Se deben monitorizar a los pacientes que consumen zumo de pomelo por los efectos adversos aumentados de diltiazem. Se debe evitar el zumo de toronja si se sospecha de una interacción.

Diltiazem es también un inhibidor de la isoenzima CYP3A4. La administración junto con otros sustratos del CYP3A4 puede dar como resultado un incremento de las concentraciones plasmáticas de cualquiera de los medicamentos co-administrados. La administración de diltiazem junto con un inductor del CYP3A4 puede dar como resultado un descenso en las concentraciones plasmáticas de diltiazem.

Medicamentos inhibidores o inductores del CYP3A4: Debido a que rifampicina inhibe el metabolismo de algunos calcio antagonistas, no se puede descartar que los inductores del CYP3A4, tales como rifampicina, fenitoina, o *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), puedan disminuir los niveles plasmáticos y los efectos farmacológicos de diltiazem, especialmente al iniciar el tratamiento con estos medicamentos (rifampicina). Se debe vigilar al paciente cuando se inicie o interrumpa el tratamiento con estos medicamentos (rifampicina).

Benzodiazepinas (midazolam, triazolam): Diltiazem incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de midazolam y triazolam y prolonga su semivida plasmática. Se debe tener especial cuidado al prescribir benzodiazepinas de acción corta que se metabolizan por la ruta CYP3A4 a pacientes que estén tomando diltiazem.

Corticosteroides (metilprednisolona): Inhibición del metabolismo de la metilprednisolona (CYP3A4) e inhibición de la glicoproteína P. El paciente debe ser monitorizado al iniciar un tratamiento con metilprednisolona. Podría ser necesario ajustar la dosis de metilprednisolona.

Estatinas (simvastatina, lovastatina): Diltiazem es un inhibidor del CYP3A4 y se ha comprobado que aumenta significativamente el ABC de algunas estatinas. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis debido a las estatinas que se metabolizan por el CYP3A4 puede incrementarse con el uso concomitante de diltiazem. Cuando sea posible se debe utilizar una estatina que no se metabolice por el CYP3A4 junto con el diltiazem, si no será necesario monitorizar estrechamente al paciente por la posibilidad de aparición de signos y síntomas de toxicidad por estatinas.

Cilostazol: inhibición del metabolismo de cilostazol (CYP3A4). Se ha demostrado que diltiazem aumenta la exposición a cilostazol y mejora su actividad farmacológica.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo:

Hay pocos datos sobre el uso de diltiazem en pacientes embarazadas. Se ha demostrado que diltiazem posee toxicidad reproductiva en ciertas especies animales (rata, ratón, conejo). Por lo tanto, no se recomienda el uso de diltiazem durante el embarazo, así como en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia:

Diltiazem pasa a la leche materna en bajas concentraciones. Se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con este medicamento. Si el médico considera esencial el uso de diltiazem, deberá instaurarse un método de alimentación alternativo para el bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de diltiazem sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En base a las reacciones adversas medicamentosas notificadas, por ejemplo hipotensión provocando mareos (frecuente), malestar general (frecuente) y en algunos casos desmayos, podría estar alterada la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por tanto es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducción de vehículos, utilizar maquinaria peligrosa, etc.), hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Apetito disminuido, hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Nerviosismo, insomnio
	No conocida	Cambios de humor (incluyendo depresión), estado confusional, alucinación, trastorno de la personalidad, trastornos del sueño.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea, mareo
	No conocida	Síndrome extrapiramidal, amnesia, parestesia, somnolencia, síncope, temblor.
Trastornos oculares	No conocida	Ambliopía, irritación ocular.
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Acúfeno
Trastornos cardiacos	Frecuente	Bloqueo aurículoventricular (que puede ser de primer, segundo o tercer grado; puede producirse un bloqueo completo de rama), palpitaciones
	Poco frecuente	Bradicardia.

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
	No conocida	Bloqueo sinoauricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, extrasístoles, arritmia, angina de pecho paro sinusal, paro cardiaco (asistólico)
Trastornos vasculares	Frecuente	Enrojecimiento
	Poco frecuente	Hipotensión ortostática
	No conocida	Vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Estreñimiento, dispepsia, dolor gástrico, náuseas
	Poco frecuente	Vómitos, diarrea
	Rara	Sequedad de boca
	No conocida	Hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Elevación de los niveles de las enzimas hepáticas (aumento de AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina)
	No conocida	Hepatitis, enfermedad hepática granulomatosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Eritema, erupción
	Rara	Urticaria
	No conocida	Fotosensibilidad (incluyendo queratosis liquenoide en las zonas de la piel expuestas al sol), edema angioneurótico, eritema multiforme (incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), sudoración, dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemática generalizada aguda, ocasionalmente eritema descamativo con o sin fiebre, petequias, prurito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Hinchazón articular
	No conocida	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Nicturia, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Ginecomastia, disfunción sexual
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Broncoespasmo (incluyendo agravación del asma)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Edema de los miembros inferiores
	Frecuente	Malestar general, astenia, fatiga
	No conocida	Alteración de la marcha

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Exploraciones complementarias	No conocida	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada, peso aumentado

4.9. Sobredosis

Síntomas

Existen pocos datos acerca de la sobredosis con diltiazem. Dosis de 300 mg de diltiazem por vía oral han sido bien toleradas por voluntarios sanos. Para aquellos pacientes en los que se sospecha una sobredosis, se recomienda estar en observación en una unidad de cuidados coronarios con el equipo adecuado para el tratamiento de cualquier hipotensión y alteraciones circulatorias que puedan ocurrir. Los efectos clínicos de una sobredosis aguda pueden implicar hipotensión pronunciada pudiendo llegar al colapso, bradicardia sinusal con o sin disociación isorítmica, paro sinusal, trastornos de la conducción aurículo-ventricular (bloqueo AV de primer hasta tercer grado pudiendo producirse un paro cardíaco) y paro cardíaco. Una complicación reconocida también es la hiperglucemia.

La vida media de eliminación de diltiazem después de una sobredosis se estima aproximadamente alrededor de 5,5 –10,2 horas.

Tratamiento

El tratamiento, bajo supervisión hospitalaria incluirá lavado gástrico, administración de carbón activo para reducir la absorción de diltiazem y diuresis osmótica. Los trastornos de la conducción podrían ser controlados mediante la colocación de un marcapasos temporal.

Antídotos propuestos: atropina, vasopresores, agentes inotrópicos, glucagón y gluconato de calcio en perfusión.

Las siguientes medidas deben ser tenidas en cuenta:

Bradicardia: administrar atropina (0,6 a 1,0 mg). Si no hay respuesta al bloqueo vagal se administrará isoproterenol con precaución.

Bloqueo A-V avanzado: tratamiento igual al de la bradicardia. Si el bloqueo se convierte en fijo se implantará temporalmente un marcapasos.

Insuficiencia cardíaca: administrar agentes inotrópicos (isoproterenol, dopamina o dobutamina) y diuréticos.

Hipotensión: vasopresores (p.e. dopamina o levarterenol bitartrato) y administración de glucagón e infusión de gluconato cálcico.

El tratamiento concreto y las dosis dependerán de la severidad de la situación clínica y juicio del médico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas del calcio: derivados de benzotiazepina.

Código ATC: C08DB01

Diltiazem tiene acciones farmacológicas similares a otros antagonistas del calcio. La acción fisiológica principal de diltiazem es la inhibición del flujo de calcio extracelular a través de los canales lentos de calcio de las membranas de las células miocárdicas y las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, reduciendo la concentración de calcio intracelular, sin modificar su concentración sérica.

Al inhibir este flujo, diltiazem inhibe los procesos de contractilidad del corazón y del sistema vascular, dilatando las arterias coronarias principales y las arterias sistémicas. Diltiazem posee también cierto efecto inhibitorio sobre el sistema de conducción cardiaco. Como consecuencia, puede aparecer frecuentemente bradicardia, prolongación del intervalo PR y bloqueo AV de primer grado, y raramente puede ocasionar un bloqueo de segundo o tercer grado. No se han observado cambios en los tiempos de conducción intraauricular e intraventricular.

El efecto antianginoso de diltiazem es debido fundamentalmente a la mejora en el aporte de oxígeno al miocardio (por su efecto vasodilatador de las arterias coronarias) y en menor medida a la disminución de la demanda miocárdica de oxígeno (por la disminución de la frecuencia y contractilidad cardiaca, y por consiguiente del gasto cardiaco). El efecto antihipertensivo de diltiazem se produce principalmente por relajación del músculo liso vascular y la disminución consecuente de las resistencias vasculares periféricas, sin producir generalmente taquicardia refleja. La magnitud de su efecto antihipertensivo es directamente proporcional al grado de hipertensión.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Aproximadamente un 90% de la dosis oral de diltiazem hidrocloreuro se absorbe en el tracto gastrointestinal, debido a un importante metabolismo de primer paso en el hígado, la biodisponibilidad absoluta es de un 40% comparada con la dosis intravenosa.

Linealidad/ no linealidad

La cinética de diltiazem es lineal hasta 60 mg administrados en dosis únicas. La linealidad dosis-concentración se pierde a partir de dosis por encima de 60 mg. Una dosis de 120 mg produce unas concentraciones plasmáticas 3 veces superiores a la dosis de 60 mg.

Distribución

Diltiazem se une a proteínas plasmáticas en una proporción del 70-80%, y esta unión no se ve alterada por las concentraciones terapéuticas de digoxina, hidroclorotiazida, fenilbutazona, ácido salicílico, propranolol o warfarina. Diltiazem hidrocloruro es lipofílico y tiene un elevado volumen de distribución. El resultado habitual de los estudios se sitúa en el rango de 3-8 litros/kg.

Metabolismo

Diltiazem hidrocloruro se metaboliza extensamente en el hígado. El metabolito predominante es el N-monodesmetil diltiazem seguido cuantitativamente por el metabolito desacetil diltiazem (10-25%). La actividad farmacológica de los metabolitos N-monodesmetil diltiazem y desacetil diltiazem es del 20% y 25-50% de la de diltiazem, respectivamente. Es esperable que la biotransformación de diltiazem esté disminuida en caso de alteración grave de la función hepática. Estos metabolitos se convierten en conjugados, generalmente en glucorónidos o sulfatos.

Eliminación

Diltiazem se excreta en forma de sus metabolitos (cerca del 25%) y en forma no metabolizada (cerca del 2- 4%) por la orina mientras que el 60% se excreta por las heces. La vida media de eliminación es de 3,5 a 4,5 horas. Diltiazem se excreta en la leche materna, y la concentración es aproximadamente igual a la del suero. A pesar de que el período de la semivida de eliminación no cambia con la administración de dosis orales repetidas, diltiazem y también su metabolito desacetil diltiazem muestran una ligera acumulación en el plasma.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia hepática y renal

La disminución del metabolismo de primer paso en pacientes de edad avanzada provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio. La semivida de eliminación puede estar aumentada en pacientes de edad avanzada, pero no se modifica en pacientes con insuficiencia renal. Las concentraciones plasmáticas de diltiazem también tienen una tendencia a ser más elevadas en caso de cirrosis hepática debido a la alteración del metabolismo oxidativo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única y dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

Estudios de toxicidad reproductiva: durante los estudios de toxicidad para la reproducción, diltiazem produjo anomalías esqueléticas, que consistieron principalmente en defectos en las extremidades y en la cola, así como un reducido número de deformaciones vertebrales y costales. Diltiazem también produjo una reducción del peso de las crías y de las tasas de supervivencia en ratones, ratas y conejos a dosis de 5 a 10 veces superiores a la dosis recomendada en humanos. No se observó deterioro de la fertilidad en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, lactosa monohidratado, hidroxipropilmetilcelulosa, Povidona, alcohol etílico 96%*, agua purificada*

*se evapora durante el proceso

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase. |

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Diltiazem clorhidrato 60 mg tableta se presenta en caja con dos y cinco blíster en PVC transparente /aluminio con 10 tabletas c/u.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países. |

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucalesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

8 de Noviembre de 2017

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/62328/FT_62328.pdf consultada el 24 de Octubre de 2016

SANOFI. Diltiazem hydrochloride company core data sheet, version 10. Agosto de 2016.

SANOFI. Diltiazem hydrochloride company core data sheet, version 11. Julio de 2017.

SANOFI. Diltiazem hydrochloride Company Core Data Sheet, versión 12. Octubre de 2017.