

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Masdil 60 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Descripción general

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 60 mg de hidrocloreuro de diltiazem.

Excipiente(s) con efecto conocido

25 mg de aceite de ricino hidrogenado, 169 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos blancos, circulares, planos biselados, ranurados por una cara y con el anagrama "Masdil 60" por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- prevención y tratamiento de la angina de pecho, incluyendo la angina de Prinzmetal (vasoespástica)
- tratamiento de la hipertensión arterial moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Prevención y tratamiento de la angina de pecho: La dosis media es de 1 comprimido cada 8 horas, administrado preferentemente antes de las comidas.

Hipertensión: El tratamiento de la hipertensión moderada podría iniciarse con medio comprimido de 60 mg cada 8 horas, es decir, 90 mg de diltiazem al día.

La dosis puede ser aumentada o disminuida, a criterio médico, según el estado del paciente.

Uso en ancianos

Como consecuencia de la disminución de la biotransformación hepática, el grado de unión a proteínas y la mayor sensibilidad al efecto hipotensor en estos pacientes, se puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de diltiazem, y de su efecto, por lo que se recomienda que el ajuste inicial de la dosis se haga con precaución (ver secciones 4.4 y 5.2).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Puesto que diltiazem se metaboliza fundamentalmente a nivel hepático, en caso de alteración de la función hepática podría producirse un aumento de los niveles plasmáticos de diltiazem, por lo que deberá ajustarse la posología de acuerdo al grado funcional hepático (ver secciones 4.4 y 5.2).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Puesto que diltiazem se elimina mayoritariamente por vía renal podría producirse una acumulación de los metabolitos activos, por este motivo, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

Puesto que no se ha establecido la eficacia y seguridad de uso de diltiazem en niños, Masdil 60 mg comprimidos no debe utilizarse en esta población.

Forma de administración

Se debe tomar por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al diltiazem o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Síndrome de disfunción sinusal excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- Bloqueo AV de 2º o 3º grado excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Braquicardia severa (inferior a 40 latidos por minuto).
- Uso concomitante con Dantroleno (perfusión) (ver sección 4.5).
- Combinación con ivabradina (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Es necesario un seguimiento estrecho en pacientes con la función ventricular izquierda reducida, bradicardia (riesgo de agravamiento) o bloqueo AV de 1º grado detectado electrocardiográficamente (riesgo de agravamiento y raramente de bloqueo completo).

Antes de la anestesia general, se debe informar al anestesista que el paciente está en tratamiento con diltiazem. La depresión de la contractilidad, conducción y automatismo cardíaco, así como la vasodilatación asociada con anestésicos, pueden ser potenciadas por los bloqueantes de canales de calcio.

Precauciones

- Se puede observar 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 se deben observar cuidadosamente y se debe llevar a cabo una monitorización estricta al comienzo del tratamiento, particularmente de la frecuencia cardíaca.

- Los agentes bloqueantes de canales de calcio, como el diltiazem pueden estar asociados con cambios de humor, incluyendo depresión.
- Al igual que ocurre con otros antagonistas de los canales del calcio, diltiazem tiene un efecto inhibitorio sobre la motilidad intestinal. Por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar una obstrucción intestinal.
- Es necesario un control riguroso en pacientes con diabetes mellitus latente o manifiesta por el posible aumento de glucosa en sangre.
- El uso de diltiazem puede inducir broncoespasmo, incluido el agravamiento del asma, especialmente en pacientes con hiperreactividad bronquial preexistente. También se han notificado casos después del aumento de la dosis. Se debe monitorizar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de insuficiencia respiratoria durante el tratamiento con diltiazem.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas por razones de seguridad:

Dantroleno (perfusión): con la administración intravenosa concomitante de verapamilo y dantroleno se observó habitualmente fibrilación ventricular mortal en animales. La combinación de un antagonista de calcio y dantroleno es, por lo tanto, potencialmente peligrosa (ver sección 4.3).

Ivabradina: El uso concomitante con ivabradina está contraindicado debido al efecto adicional de reducción de la frecuencia cardiaca de diltiazem sobre ivabradina (ver sección 4.3).

Combinaciones que requieren precaución:

- **Antagonistas alfa:** Elevación 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.
- **Beta-bloqueantes:** Posibilidad de aparición de trastornos del ritmo cardíaco (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 ECG, especialmente al comienzo del tratamiento.
- Se ha notificado un aumento del riesgo de depresión cuando se administra diltiazem simultáneamente con betabloqueantes (ver sección 4.8 Reacciones adversas).
- **Nitrato-Derivados:** Elevación de los efectos hipotensores y desvanecimientos (efectos

vasodilatadores aditivos). La prescripción de nitrato-derivados en todos los pacientes tratados con antagonistas de calcio solamente debe efectuarse incrementando gradualmente las dosis.

- **Otros medicamentos antiarrítmicos:** Dado que diltiazem posee propiedades antiarrítmicas, no se recomienda su prescripción simultánea junto con otros agentes antiarrítmicos, debido al riesgo de aparición de efectos adversos aumentados sobre el corazón a consecuencia de un fenómeno aditivo. Esta combinación puede plantear problemas, y solamente se utilizará bajo una estricta monitorización clínica y del ECG.
- **Amiodarona, digoxina:** incremento del riesgo de bradicardia. Se requiere precaución cuando se combinan estos medicamentos con diltiazem, particularmente en los sujetos de edad avanzada y en los casos en que se empleen dosis altas.
- **Carbamazepina:** Elevación de los niveles de carbamazepina circulante. Se recomienda analizar las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y ajustar la dosis si fuera necesario.
- **Antagonistas-H2 (cimetidina y ranitidina):** Elevación de las concentraciones plasmáticas de diltiazem. El paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado al inicio o tras la interrupción del tratamiento con antagonistas H2. Puede ser necesario ajustar la dosis diaria 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 tras la discontinuación del tratamiento con rifampicina.
- **Teofilina:** Elevación de los niveles de teofilina circulante.
- **Ciclosporina:** 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.
- **Fenitoína:** Cuando se administra conjuntamente con fenitoína, diltiazem puede aumentar la concentración plasmática de la fenitoína. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
- **Medio de contraste para rayos X:** Los pacientes tratados con diltiazem pueden ver incrementados los efectos cardiovasculares, como la hipotensión, cuando se les administra un bolo intravenoso de un medio de contraste iónico para rayos X. Se requiere especial precaución en aquellos pacientes que reciban concomitantemente diltiazem y un medio de contraste para rayos X.
- **Litio:** Riesgo de aumento de la neurotoxicidad inducida por litio.

Información general a tener en cuenta:

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

Medicamentos antiagregantes plaquetarios: En un estudio farmacodinámico, se mostró que diltiazem inhibe la agregación plaquetaria. Aunque no se conoce la importancia clínica de este hallazgo, se deben considerar los efectos potenciales aditivos cuando se utilizan medicamentos antiagregantes plaquetarios.

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 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 pomelo 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.

Benzodiacepinas (midazolam, triazolam): Diltiazem incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de midazolam y triazolam y prolonga su semivida plasmática. Se debe tener especial cuidado al prescribir benzodiacepinas 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: Diltiazem es un inhibidor del CYP3A4 y se ha mostrado que aumenta significativamente el ABC de algunas estatinas. El riesgo de miopatía y rabdomiolisis 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 del cilostazol (CYP3A4). Se ha mostrado que diltiazem incrementa la exposición a cilostazol y aumenta su actividad farmacológica.

4.6. Fertilidad, 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

Basándose en las reacciones adversas notificadas como por ejemplo mareo (frecuente), malestar (frecuente), la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada. No obstante, no se ha llevado a cabo ningún estudio al respecto.

4.8. Reacciones adversas

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias, cuando es aplicable: 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 ($\leq 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>					Trombocitopenia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>					Hiperglucemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Nerviosismo, insomnio		Cambios de humor (incluyendo depresión)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea, mareo			Síndrome extrapiramidal
<i>Trastornos cardiacos</i>		Bloqueo aurículoventricular (que puede ser de primer, segundo o tercer grado; puede producirse un bloqueo completo de rama), palpitaciones	Bradicardia		Bloqueo sinoauricular, insuficiencia cardíaca congestiva, paro sinusal. Paro cardíaco (asístole)
<i>Trastornos vasculares</i>		Rubefacción	Hipotensión ortostática		Vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					Broncoespasmo (incluyendo agravamiento del asma)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Estreñimiento, dispepsia, dolor gástrico, náuseas.	Vómitos, diarrea	Sequedad de boca	Hiperplasia gingival

<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Elevación de los niveles de las enzimas hepáticas (aumento de AST, ALT, LDH, ALP)		Hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Eritema		Urticaria	Fotosensibilidad (incluyendo queratosis liquenoide en las zonas de la piel expuestas al sol), edema angioneurótico, eritema multiforme (incluyendo Síndrome de Steven-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica), sudoración, dermatitis exfoliativa, pustulosis aguda exantemática generalizada aguda, ocasionalmente eritema descamativo con o sin fiebre
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>					Ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Edema periférico	Malestar			

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los efectos clínicos de una sobredosis aguda pueden implicar hipotensión pronunciada, pudiendo llegar al colapso, bradicardia sinusal con o sin disociación isorrítmica, paro sinusal, trastornos de la conducción aurículo-ventricular, paro cardíaco e insuficiencia renal.

Tratamiento

El tratamiento, bajo supervisión hospitalaria, incluirá lavado gástrico y/o diuresis osmótica.

Los trastornos de la conducción podrían ser controlados mediante la colocación temporal de un marcapasos.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes selectivos de los canales de calcio con efectos cardiacos directos. Derivados de benzotiazepina (antagonistas de calcio), código ATC: C08DB01.

Diltiazem limita selectivamente la entrada de calcio a través de los canales lentos de calcio del músculo liso vascular y de las fibras musculares miocárdicas de un modo voltaje-dependiente. Por medio de este mecanismo, diltiazem reduce la concentración de calcio intracelular en la proteína contráctil.

Diltiazem está considerado como la sustancia de referencia para los antagonistas de calcio de la clase III (clasificación de la OMS).

En animales: Diltiazem aumenta el flujo sanguíneo coronario sin inducir ningún fenómeno de robo coronario. Actúa tanto en arterias pequeñas como en arterias grandes y colaterales. Este efecto vasodilatador, que es moderado en las zonas arteriales sistémicas periféricas, puede observarse con dosis que no tienen efecto inotrópico negativo.

Diltiazem al reducir el flujo de entrada de calcio en el músculo liso vascular, provoca una disminución del tono de la musculatura lisa arterial y genera una vasodilatación, que a su vez comporta un descenso de la resistencia periférica.

Diltiazem reduce la presión arterial sin producir taquicardia refleja en varios modelos animales de hipertensión, particularmente en la rata genéticamente hipertensa. No modifica el gasto cardíaco y mantiene el flujo sanguíneo renal.

Además, inhibe preferencialmente los efectos vasoconstrictores de noradrenalina y angiotensina II. Diltiazem incrementa la diuresis en la rata hipertensa sin afectar la proporción urinaria de sodio/potasio.

Diltiazem disminuye el grado de hipertrofia miocárdica en varios modelos animales de hipertensión.

Como otros antagonistas de calcio diltiazem disminuye el desarrollo de calcinosis arteriales en la rata tratada con dosis elevadas de Vit D₃ o di-hidrotaquisterol.

Los dos principales metabolitos activos circulantes (deacetil diltiazem y N-monodemetil diltiazem) poseen actividad farmacológica que representa aproximadamente en la angina un 10 y un 20% respectivamente, y en la hipertensión un 50% de la actividad de diltiazem.

En el hombre: Diltiazem incrementa el flujo sanguíneo coronario reduciendo la resistencia coronaria. A nivel vascular el efecto antagonista del calcio inducido por diltiazem produce una vasodilatación arterial moderada y favorece la compliancia de las grandes arterias. Esta vasodilatación bien equilibrada conduce a un descenso de la presión arterial en el individuo hipertenso, mediante la reducción de la resistencia periférica. Este efecto no solamente no da lugar a taquicardia refleja, sino que, por el contrario, se observa una ligera disminución de la frecuencia cardíaca. El flujo sanguíneo visceral, en particular el renal y el coronario, se mantienen inalterados o aumentan.

Tras la administración aguda se observa un ligero efecto natriurético. Diltiazem no estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona durante el tratamiento prolongado, y no produce retención de agua ni de sodio, como se evidenció por la ausencia de variaciones en el peso corporal y en el balance hidroelectrolítico del plasma.

Diltiazem actúa a nivel cardíaco como un vasodilatador coronario, reduciendo la hipertrofia ventricular izquierda en el sujeto hipertenso. Su efecto sobre el gasto cardíaco es mínimo. Diltiazem reduce el trabajo cardíaco mediante la combinación de su efecto moderadamente bradicardizante y la disminución de la resistencia arterial sistémica.

En el miocardio sano no se ha observado ningún efecto inotrópico negativo. Diltiazem disminuye la frecuencia cardíaca en un grado moderado y podría ejercer un efecto depresor sobre el nódulo sinusal enfermo. Enlentece la conducción aurículo-ventricular lo que representa un riesgo de bloqueo AV.

Electrofisiológicamente, diltiazem provoca una bradicardia moderada en individuos normales, prolonga marginalmente la conducción intranodal y no tiene efecto sobre la conducción en el haz de His ni en las fibras situadas por debajo del mismo.

Diltiazem no afecta la glucorregulación ni el metabolismo lipídico; en particular no posee efectos adversos sobre las lipoproteínas plasmáticas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Diltiazem se absorbe casi por completo por el tracto digestivo, aunque con una biodisponibilidad absoluta del orden del 40%, debido al considerable metabolismo hepático presistémico a que está sujeto.

El diltiazem se une a las proteínas plasmáticas en una proporción del 80-85%, y no solamente a la albúmina sino también a glucoproteínas (aproximadamente un 40% a la α_1 -glicoproteína ácida y aproximadamente un 30% a la albúmina).

El pico de la concentración plasmática se obtiene entre 2 y 3 horas tras la ingestión de los comprimidos. El diltiazem es altamente metabolizado por el hígado; el principal metabolito circulante es el N-demetil diltiazem, mientras que el que posee mayor actividad farmacológica es el desacetildiltiazem. La semivida plasmática aparente es de una media de 3 a 8 horas. En la orina no se encuentra nada más que del 2% al 4% de diltiazem inalterado.

Después de administración repetida, se produce un aumento del 30% en los parámetros siguientes: Cmax, AUC, Cmin, en relación a los valores obtenidos después de una administración única, pero en cada enfermo las concentraciones plasmáticas son estables. Las concentraciones plasmáticas en los ancianos y en los insuficientes hepáticos son de promedio más elevadas, a dosis iguales, en razón de un aumento de la biodisponibilidad. En pacientes con insuficiencia renal, sólo será necesaria una reducción de la posología en función de la respuesta clínica.

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 reproductiva, el 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

Lactosa, ácido esteárico, aceite de ricino hidrogenado, carboximetilcelulosa, estearato de magnesio, dióxido de silicio.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Masdil 60 mg comprimidos se presenta en blíster PVC/Al, en envases conteniendo 30 y 60 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Esteve Pharmaceuticals, S.A.

Passeig de la Zona Franca, 109
08038 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

55285

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

01 Junio 1980/Junio 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2019