FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lacerol HTA Retard 240 mg cápsulas duras de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene:

Diltiazem hidrocloruro, 240 mg

Excipientes
sacarosa 132,53 mg.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

Cápsulas de gelatina dura con tapa y cuerpo azul opaco que contienen microgránulos de color blanco marfil.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial leve y moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Lacerol HTA Retard se administra por vía oral.

- Adultos
  La respuesta individual de cada paciente requiere ajustar la dosis a sus particulares necesidades. Por ello, en algunos casos puede ser recomendable efectuar una titulación inicial de la dosis hasta alcanzar la dosis habitual recomendada.

  La dosis habitual es de una cápsula al día.

  La cápsula de Lacerol HTA Retard debe ingerirse entera, sin masticar y con ayuda de un vaso de agua.

  La dosis puede tomarse tanto en ayunas como con alimentos. Se aconseja que cada paciente tome siempre su dosis a la misma hora.

- Población pediátrica
  Debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia, no se recomienda la administración de Lacerol HTA Retard 240 mg en los niños (ver sección 4.4.).

- Pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal y pacientes con insuficiencia hepática

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Debido al comportamiento cinético del diltiazem en estos pacientes, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis inferior a la habitual y llevar un control más estricto de los mismos, especialmente en tratamientos prolongados (ver secciones 4.4. y 5.2.).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Shock.
- Infarto agudo de miocardio complicado (bradicardia, hipotensión grave, insuficiencia ventricular izquierda).
- Enfermedad del nodo sinusal y bloqueo aurículo-ventricular de segundo y tercer grado excepto en presencia de un marcapasos ventricular en funcionamiento.
- Bradicardia sintomática (habitualmente asociada a un ritmo cardiaco < 50 latidos/minuto)
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Insuficiencia cardiaca congestiva con edema pulmonar o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%.
- Combinación con dantroleno (infusión) debido al riesgo de fibrilación ventricular (ver sección 4.5).
- Uso concomitante con ivabradina (ver sección 4.5).
- Uso concomitante con lomitapida (ver sección 4.5).
- Fibrilación auricular/flutter y presencia simultánea de un síndrome de WPW (Wolf-Parkinson-White).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6.).
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado (ver sección 4.6.).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al no haberse comparado el efecto terapéutico entre los distintos medicamentos con diltiazem de liberación inmediata o prolongada (retard), no se recomienda la sustitución de uno por otro salvo expresa recomendación del médico prescriptor.

- *Conducción cardiaca*: diltiazem prolonga los periodos refractarios del nodo A-V 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 A-V 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 cardiaco, el cual no debe descender por debajo de 50 latidos/minuto.

  Es necesaria una estrecha observación en pacientes con función ventricular izquierda reducida, bradicardia (riesgo de exacerbación) o con bloqueo AV de 1er grado o intervalo PR prolongado detectado en el electrocardiograma (riesgo de exacerbación y, raramente, de bloqueo completo).

  Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda secundaria a la disminución de la perfusión renal en pacientes con enfermedad cardíaca existente, especialmente con función ventricular izquierda reducida, bradicardia grave o hipotensión grave. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

- *Anestesia*: en caso de requerir anestesia general el anestesista deberá ser informado del tratamiento con diltiazem, ya que pueden verse potenciados los efectos del anestésico, siendo necesario un ajuste de la dosis (ver sección 4.5.).

- *Pruebas de laboratorio*: diltiazem presenta un importante metabolismo hepático, excretándose por los riñones así como por la bilis. Al igual que otros fármacos administrados durante periodos prolongados de tiempo, los parámetros de laboratorio deben controlarse de forma regular. Debe utilizarse 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 comunicado 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.).

- *Advertencias sobre excipientes*: Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a los potenciales efectos aditivos, el empleo de diltiazem de forma concomitante con otros fármacos que posean una acción sobre la contractilidad y/o conducción cardíaca, deberá realizarse bajo control médico y ajustando las dosis de forma progresiva (ver sección 4.4.). Debe tenerse precaución cuando se administre diltiazem a enfermos polimedicados.

Combinación contraindicada por razones de seguridad:

Dantroleno: estudios en animales han mostrado que el uso combinado de diltiazem y dantroleno en animales puede causar colapso cardiovascular. Dantroleno puede aumentar la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico e hiperpotasemia, resultando en efectos aditivos o sinérgicos sobre el descenso de la presión arterial y/o frecuencia cardiaca, por lo que está contraindicada la administración conjunta de dantroleno y diltiazem (ver sección 4.3).

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

Lomitapida: Diltiazem (un inhibidor moderado del CYP3A4) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lomitapida a través de la inhibición del CYP3A4, lo que lleva a un riesgo mayor de aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Efectos de diltiazem sobre la farmacocinética de otros fármacos:

- *Fármacos sustratos del CYP3A4:* diltiazem se metaboliza a través del citocromo P-450 CYP3A4-oxidasa de función mixta. Diltiazem puede inhibir competitivamente el metabolismo de otros fármacos que se metabolizan por la misma ruta de biotransformación, incrementando así sus concentraciones en plasma. Estudios específicos con buspirona, triazolam, fenitoína, ciclosporina, sirolimús, metilprednisolona, simvastatina y lovastatina, así como notificaciones de casos de interacción con fenitoína, carbamazepina, warfarina, teofilina o digoxina han mostrado esta inhibición sobre el CYP3A4 (ver más adelante). La ausencia de interacción y potenciación de efectos depende de la variabilidad del efecto de CYP3A4. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con diltiazem de forma concomitante de fármacos con similar metabolismo, especialmente aquellos con estrecho margen terapéutico o en pacientes con afectación renal y/o hepática, la dosis de estos deberá ajustarse al objeto de mantener unos niveles terapéuticos adecuados.

- *Buspirona:* en un estudio de interacción, diltiazem aumentó en 3,4 veces la concentración máxima de buspirona y también el AUC de manera significativa ($p < 0,05$) cuando ambos fármacos se administraron de manera conjunta, aumentando significativamente el efecto farmacológico y la incidencia de efectos adversos con buspirona ($p < 0,05$).

- *Digitálicos:* en dos estudios de interacción, diltiazem aumentó en un 46-50% el AUC de digoxina, mientras que un tercero no mostró interacción significativa entre ambos fármacos. En cualquier caso, la administración simultánea de ambos fármacos puede tener un efecto sinérgico en la reducción del ritmo cardíaco y la presión 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.

- *Inmunosupresores (ciclosporina, sirolimús):* se ha observado una interacción significativa entre diltiazem y la ciclosporina en pacientes con trasplante renal o cardíaco que recibieron los dos fármacos concomitantemente. Estos pacientes necesitaron una reducción de la dosis de ciclosporina entre el 15-48% para mantener las concentraciones valle en niveles similares a las obtenidas previamente a la adición del diltiazem. En otro estudio de interacción, diltiazem aumentó en un 60% el AUC de sirolimús cuando ambos fármacos se administraron de manera concomitante. Por lo tanto, diltiazem puede reducir la dosis de ciclosporina o sirolimús que se requiere para obtener concentraciones sanguíneas terapéuticas. El uso conjunto de estos fármacos de manera concomitante con diltiazem requiere un ajuste de dosis cuidadoso del inmunosupresor, especialmente cuando se inicia, ajusta o discontinúa el tratamiento con diltiazem.

- *Metilprednisolona:* en un estudio doble ciego, cruzado y controlado con placebo, 9 voluntarios sanos recibieron 60 mg de diltiazem o placebo durante 3 días y una dosis única oral de 16 mg de metilprednisolona al tercer día. Diltiazem produjo un aumento del AUC, concentración máxima (C_{max}) y vida media ($t_{1/2}$) de metilprednisolona en 2,6, 1,6 y 1,9 veces, respectivamente, comparado con la administración de metilprednisolona con placebo. Diltiazem aumentó el efecto de supresión adrenal de la metilprednisolona.

- *Simvastatina, lovastatina:* en estudios de interacción con simvastatina, lovastatina o pravastatina, diltiazem aumentó en 5 veces el AUC de simvastatina y en 3,5 veces el AUC de lovastatina, probablemente debido a inhibición del CYP3A4, mientras que no afectó la farmacocinética de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pravastatina (no metabolizada significativamente por el CYP3A4). Si se necesita la administración concomitante de simvastatina o lovastatina con diltiazem, éstos deberán iniciarse a la dosis más baja que sea efectiva, y el paciente debe ser monitorizado para detectar posibles signos y síntomas de rabdomiolisis. Como alternativa, se utilizará una estatina que no se metabolice por el CYP3A4.

- *Otros fármacos sustratos del CYP3A4:* 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 fármacos. Se recomienda precaución y una estrecha monitorización cuando se administre diltiazem conjuntamente con estos fármacos.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de diltiazem:

- *Fármacos inhibidores o inductores del CYP3A4:* dado que diltiazem se metaboliza a través del CYP3A4, y que cimetidina (inhibidor enzimático del CYP3A4) aumentó los niveles plasmáticos de diltiazem en un estudio (ver más abajo), no puede descartarse que otros inhibidores del CYP3A4, tales como fluconazol y otros antifúngicos, eritromicina y otros macrólidos, ritonavir y amiodarona puedan aumentar los niveles plasmáticos y los efectos farmacológicos de diltiazem. Asimismo, debido a que rifampicina inhibe el metabolismo de algunos calcio-antagonistas, no puede descartarse 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.

- *Antagonistas H_2:* un estudio en seis voluntarios sanos mostró un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas máximas de diltiazem (58%) y el área bajo la curva (AUC) (53%) tras una semana de tratamiento con cimetidina a dosis de 1200 mg/día y diltiazem a dosis de 60 mg/día. La ranitidina produjo menores incrementos de forma no significativa. El efecto puede deberse a la inhibición por la cimetidina del citocromo hepático P-450, sistema enzimático probablemente responsable del metabolismo de primer paso de diltiazem. En aquellos pacientes tratados con diltiazem en los que se inicie o interrumpa el tratamiento con cimetidina deberán controlarse los efectos farmacológicos de diltiazem. En estos pacientes puede ser necesario modificar las dosis de diltiazem.

Interacciones farmacodinámicas:

- *Fármacos que pueden afectar la conducción y/o contractilidad cardíaca:* cuando diltiazem sea administrado concomitantemente con otros fármacos que puedan afectar la conducción (p.ej. betabloqueantes, amiodarona) y/o contractilidad cardíaca, 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.

- *Nitratos:* durante el tratamiento con diltiazem puede administrarse nitroglicerina sublingual cuando ésta sea requerida, así como, nitratos de corta o larga duración de acción, pero cuando se administren estos últimos deberá controlarse adecuadamente los incrementos de dosis, por sus posibles efectos hipotensores aditivos.

- *Otros antihipertensivos:* debe monitorizarse regularmente los pacientes que reciben alfa- y betabloqueantes, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) u otros

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

agentes antihipertensivos. Podría existir un efecto aditivo cuando se utiliza con medicamentos que pueden inducir bradicardia o con otros antihipertensivos.

- *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 cardíacos. Las dosis deben ajustarse cuando se empleen de forma conjunta calcio-antagonistas y anestésicos.

- *Litio:* se han comunicado cuadros psicóticos en pacientes en tratamiento con sales de litio a los que se administró diltiazem de manera conjunta. Aunque el mecanismo de esta interacción no está totalmente elucidado, dicha interacción puede ser debida a un efecto sinérgico de ambos fármacos sobre los canales de calcio a nivel del sistema nervioso central.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios realizados en animales con diltiazem han mostrado efectos teratogénicos y embriotóxicos (ver sección 5.3.). El fármaco cruza la barrera placentaria y se concentra en tejidos fetales, por lo que su empleo está contraindicado en el embarazo y en mujeres fértiles que no tomen medidas anticonceptivas adecuadas. Si una paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, debe interrumpir el tratamiento.

Lactancia

Diltiazem se excreta por la leche materna en concentraciones similares a las del plasma. Si el tratamiento con diltiazem se considera imprescindible para la madre, se le aconsejará que evite la lactancia materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos del diltiazem sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al inicio del tratamiento puede aparecer hipotensión provocando mareos y en algunos casos desmayos. Por tanto, es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa, etc.) hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.

4.8. Reacciones adversas

En los estudios realizados hasta la actualidad, se han observado de forma rara reacciones adversas graves, aunque se acepta que han sido excluidos aquellos pacientes con alteración de la función ventricular y alteraciones de la conducción.

En 900 pacientes con hipertensión, los efectos adversos que aparecieron con una mayor frecuencia fueron:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia (5%), edema (9%)*
Trastornos vasculares	rubefacción (3%)
Trastornos cardiacos	bloqueo A-V de primer grado (3%), bradicardia sinusal (3%)*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza (8%), mareos (6%)*

*Solo el edema y quizás la bradicardia y los mareos estuvieron relacionados con la dosis

En los estudios clínicos realizados con más de 2.100 pacientes con angina e hipertensión en tratamiento con diltiazem, los acontecimientos adversos notificados clasificados según órganos y sistemas y frecuencias, utilizando los siguientes criterios: frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), fueron los siguientes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	*Frecuente*: edema (5,4%), astenia (2,8%), malestar general *Poco frecuente*: edema de los dedos de la mano o extremidades inferiores, sed
Trastornos vasculares	*Frecuente*: rubefacción (1,7%) *Raras*: vasculitis
Trastornos cardiacos	*Frecuente*: bloqueo A-V de primer grado (1,8%), bradicardia (1,5%) *Poco frecuente*: angina, arritmias, bloqueo A-V de segundo y tercer grado (ver advertencia sobre la conducción cardiaca en la sección 4.4.), bloqueo sino-auricular, taquicardia, bradicardia, extrasístoles ventriculares, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión, palpitaciones, síncope e hipotonía del músculo cardiaco
Trastornos gastrointestinales	*Frecuente*: náuseas (1,6%) *Poco frecuente*: anorexia, ardor, estreñimiento, diarrea, disgeusia, dispepsia, vómitos, aumento de peso, sequedad de boca, dolor abdominal
Exploraciones complementarias	*Poco frecuente*: elevaciones ligeras de la fosfatasa alcalina, GOT, GPT, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y LDH (ver sección 4.4.), elevación de la CPK, elevación de la bilirrubina *Raras*: cambios en el electrocardiograma
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	*Frecuente*: erupciones cutáneas (1,5%) *Poco frecuente*: petequias, eritema, prurito, exantema, fotosensibilidad, urticaria, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, eritema descamativo *Raras*: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson, dermatitis pustular exantematosa generalizada aguda *No conocida*: síndrome tipo lupus
Trastornos del sistema nervioso	*Frecuente*: dolor de cabeza (4,5%), mareos (3,4%) *Poco frecuente*: anomalías en la marcha, insomnio, nerviosismo, parestesias, somnolencia, temblor, vértigo, trastornos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	extrapiramidales
Trastornos del oído y del laberinto	*Poco frecuente*: acúfenos
Trastornos psiquiátricos	*Poco frecuente*: amnesia, depresión, trastornos de los sueños, alucinaciones y alteraciones en la personalidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	*Poco frecuente*: hiperglucemia (en pacientes que también sufrían de diabetes mellitus)
Trastornos oculares	*Poco frecuente*: ambliopía, irritación ocular
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	*Poco frecuente*: dolor osteoarticular
Trastornos renales y urinarios	*Poco frecuente*: nicturia, poliuria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Poco frecuente*: linfoadenopatía y eosonofilia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*Poco frecuente*: disnea, epistaxis, congestión nasal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	*Poco frecuente*: alteraciones de la función sexual *Raras:* ginecomastia
Trastornos hepatobiliares	*Raras*: hepatitis

Tras su comercialización y de forma poco frecuente (sin que se haya demostrado una relación causa-efecto) se han notificado, además, los siguientes acontecimientos adversos en pacientes tratados con diltiazem: alopecia, hiperplasia gingival y leucopenia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: http://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Existen pocos datos acerca de la sobredosificación con diltiazem. Dosis de 300 mg de diltiazem por vía oral han sido bien toleradas en voluntarios sanos. Para aquellos pacientes en los que se sospecha una sobredosis, se recomienda que deberían estar en observación en una unidad de cuidados intensivos coronarios con el equipo adecuado para el tratamiento de cualquier hipotensión y alteraciones circulatorias que puedan ocurrir. La mayoría de los pacientes con una sobredosificación de diltiazem padecen una hipotensión

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

durante las 8 horas posteriores a la ingesta, con bradicardia y bloqueo A-V de primer hasta tercer grado, pudiendo producirse un paro cardíaco. Una complicación reconocida también es la hiperglucemia. La vida media de eliminación de diltiazem después de una sobredosificación se estima aproximadamente alrededor de 5,5 -10,2 horas. En caso de sobredosis o excesiva respuesta, se deben emplear medidas de soporte apropiadas junto a lavado gástrico y administrar carbón activo para reducir la absorción de diltiazem.

Los signos y síntomas de sobredosis deben solucionarse de la siguiente manera:

Los efectos clínicos de la sobredosis aguda pueden implicar hipotensión pronunciada llevando al colapso y lesión renal aguda, bradicardia sinusal con o sin disociación isorrítmica, paro sinusal, alteraciones de la conducción auriculoventricular y paro cardíaco.

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 un marcapasos.

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

Hipotensión: vasopresores (p.e. dopamina o levarterenol bitartrato).

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: Bloqueantes selectivos de los canales del calcio con efectos cardiacos directos. Derivados de la benzotiazepina.
Código ATC: C08D B01

Diltiazem tiene acciones farmacológicas similares a otros calcio-antagonistas. 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 inhibidor sobre el sistema de conducción cardíaco. 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 intra-auricular e intra-ventricular.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardíaca, y por consiguiente del gasto cardíaco). 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 (como hidrocloruro) se absorbe en el tracto gastrointestinal.

Debido a un importante metabolismo de primer paso en el hígado, la biodisponibilidad absoluta es de un 40% de la dosis oral.

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

El 70-80% de diltiazem se encuentra unido a proteínas plasmáticas y esta unión no se ve alterada por las concentraciones terapéuticas de digoxina, hidroclorotiazida, fenilbutazona, ácido salicílico, propranolol o warfarina. Diltiazem (como 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 o Biotransformación

Diltiazem (como 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 para la forma convencional y de 5 a 7 horas para las formas de liberación modificada (retard). 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

• Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia hepática y/o 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 estos pacientes, 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.

• Farmacocinética específica

Los estudios farmacocinéticos con Lacerol HTA Retard 240 mg en voluntarios sanos arrojan valores que ponen de manifiesto la liberación gradual y sostenida del principio activo, tanto tras su primera administación como en el estado estacionario, como se refleja a continuación:

		Lacerol HTA Retard 240 mg cápsulas duras de liberación prolongada
T_{max}	(h) primer día	5,65 ± 0,109
C_{max}	(ng/ml) primer día	157,30 ± 4,544
$AUC_{0-\infty}$	(ng/ml/h) primer día	1.910,00 ± 71,300
T_{MAX}	(h) séptimo día	5,65 ± 0,109
C_{MAX}	(ng/ml) séptimo día	287,70 ± 7,348
$AUC_{0-\infty}$	(ng/ml/h) séptimo día	3.631,00 ± 94,700

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

Durante los estudios de reproducción, el diltiazem ha producido anomalías esqueléticas y reducción del peso de las crías y de las tasas de supervivencia en ratones, ratas y conejos a dosis de 5 a 10 veces la usada en humanos. No se observó deterioro de la fertilidad en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg/día.

Estudios en bacterias "*in vitro*" no revelaron ningún tipo de mutagenicidad. En ratas y ratones que recibieron diltiazem a dosis de hasta 100 ó 30 mg/kg/día durante 24 ó 21 meses respectivamente, no se observó carcinogenicidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarosa.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Almidón de maíz.
Parafina.
Povidona.
Copolímeros de metacrilato de amonio.
Talco.
Indigotina (E132).
Dióxido de titanio (E171).
Gelatina.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartón conteniendo las cápsulas dispuestas en placas de blister constituidas por una lámina de PVC sellada a otra lámina de aluminio termosoldable Envases con 20, 30 y 500 cápsulas (envase clínico). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

LACER, S.A. - Boters, 5
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lacerol HTA Retard 240 mg cápsulas duras de liberación prolongada, Nº Reg. 60.200

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

23 de Septiembre de 1994
Última revalidación: 25 de Septiembre de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2023

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios