

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lacerol 60 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 60 mg de diltiazem hidrocloreuro.

Excipientes

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos biconvexos, de color blanco y sin irregularidades.

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 leve o moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

Prevención y tratamiento de la angina de pecho

La dosis inicial es de 120 mg de diltiazem 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.

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 de edad avanzada, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución.

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 deberá realizarse con precaución.

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.

Población pediátrica

Puesto que no se ha establecido la eficacia y seguridad de uso de diltiazem en niños, este medicamento no debe utilizarse en esta población.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse por vía oral y deben administrarse preferentemente antes de las comidas.

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 marcapasos ventricular funcional.
 - Bradicardia sintomática (habitualmente asociada a un ritmo cardiaco < 40 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).
 - Combinación con ivabradina (ver sección 4.5).
 - Uso concomitante con lomitapida (ver sección 4.5)
 - 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 cardíaca: 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 cardíaca (ver sección 4.5.). Durante el tratamiento con diltiazem, se recomienda controlar regularmente el ritmo cardíaco, el cual no debe descender por debajo de 50 latidos/minuto.

Es necesaria una estrecha monitorización de los pacientes con la función ventricular izquierda reducida, bradicardia (riesgo de agravamiento) o bloqueo AV de 1er grado detectado electrocardiográficamente (riesgo de agravamiento 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.

- 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.
- Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática: En pacientes de avanzada edad y pacientes con alteraciones de la función renal o hepática se utilizará con cuidado puesto que el diltiazem se metaboliza en el hígado y se elimina por el riñón. Se recomienda vigilar periódicamente la función hepática y renal durante los tratamientos prolongados.
- 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.).

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.

Se requiere una monitorización cuidadosa en pacientes con diabetes mellitus latente o manifiesta debido a un posible incremento de la glucosa en sangre.

No se considera seguro en pacientes con porfiria aguda.

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 polimedificados.

Combinaciones contraindicadas 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 cardíaca, 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 la concentración plasmática 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)

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, midazolam, 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 ($p < 0,05$).
- **Amiodarona, 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. Dado que diltiazem tiene propiedades antiarrítmicas, no se recomienda el uso concomitante con otros antiarrítmicos (riesgo aditivo de sufrir un aumento de los efectos adversos cardíacos). Esta combinación solo debe utilizarse bajo una estrecha monitorización clínica y del ECG.
- **Inmunosupresores (ciclosporina, sirolimus):** 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.
- **Benzodiazepinas (midazolam, triazolam):** diltiazem aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de midazolam y triazolam y prolonga su semivida. Debe tenerse especial precaución cuando se prescriben benzodiazepinas de acción corta metabolizadas por el CYP3A4 en pacientes que reciben 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 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 rhabdomiolisis. 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 H₂:** 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 agentes antihipertensivos. Podría existir un efecto aditivo cuando se utiliza con medicamentos que pueden inducir bradicardia o con otros antihipertensivos.

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 presión 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.

- **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.

Combinaciones que requieren precaución:

- **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.

Información general a tener en cuenta:

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

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 debe 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 isoforma 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 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.

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

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

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 $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($\leq 1/10.000$); 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.

<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<i>Muy frecuente:</i> edema periférico. <i>Frecuente:</i> edema, astenia, malestar general. <i>Poco frecuente:</i> sed. <i>No conocida:</i> fiebre, alteración de la marcha
<u>Trastornos vasculares</u>	<i>Frecuente:</i> rubefacción. <i>Poco frecuente:</i> hipotensión ortostática, hipotensión <i>No conocida:</i> vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica), palidez.
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<i>No conocida:</i> Broncoespasmo (incluyendo agravamiento del asma)
<u>Trastornos cardiacos</u>	<i>Frecuente:</i> bloqueo A-V de primer, segundo o tercer grado, palpitaciones, bradicardia. <i>Poco frecuente:</i> angina, arritmias, taquicardia, extrasístoles ventriculares, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotonía del músculo cardiaco, bloqueo sinoauricular, , <i>No conocida:</i> parada sinusal, asistolia, flutter auricular, taquicardia ventricular, fibrilacion ventricular,
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<i>Frecuente:</i> náuseas, estreñimiento, dispepsia, dolor gástrico. <i>Poco frecuente:</i> anorexia, ardor, diarrea, disgeusia, vómitos, sequedad de boca. <i>No conocida:</i> hiperplasia gingival, anomalía de los dientes, ileo paralítico.
<u>Exploraciones complementarias</u>	<i>Poco frecuente:</i> elevaciones ligeras de la fosfatasa alcalina, GOT, GPT, gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) y LDH (ver sección 4.4.), elevación de la CPK, elevación de la bilirrubina, peso aumentado. <i>Raras:</i> cambios en el electrocardiograma, aumento del tiempo de hemorragia.
<u>Trastornos de la piel y del tejido</u>	<i>Frecuente:</i> erupciones cutáneas, eritema.

<u>subcutáneo</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> petequias, prurito, exantema, fotosensibilidad (incluyendo queratosis liquenoide en las zonas de la piel expuestas al sol), urticaria, eritema multiforme,</p> <p><i>Raras:</i> necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson, dermatitis pustular exantematosa generalizada aguda.</p> <p><i>No conocida:</i> edema angioneurótico, sudoración, pustulosis aguda exantematosa generalizada. dermatitis exfoliativa, eritema descamativo con o sin fiebre, púrpura, hipertrofia cutánea, síndrome tipo lupus</p>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<p><i>Frecuente:</i> dolor de cabeza, mareos.</p> <p><i>Poco frecuente:</i> parestesias, somnolencia, temblor, vértigo, trastornos extrapiramidales.</p> <p><i>No conocida:</i> amnesia, síncope, mioclonos, hipertonía, síndrome extrapiramidal.</p>
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> acúfenos.</p>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> depresión, trastornos de los sueños, alucinaciones y alteraciones en la personalidad, nerviosismo, insomnio</p> <p><i>No conocida:</i> cambios de humor, estado confusional.</p>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> hiperglucemia (en pacientes que también sufrían de diabetes mellitus).</p> <p><i>No conocida:</i> apetito disminuido, gota.</p>
<u>Trastornos oculares</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> ambliopía, irritación ocular.</p> <p><i>No conocidos:</i> vision borrosa, retinopatía</p>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<p><i>Frecuente:</i> hinchazón articular.</p> <p><i>Poco frecuente:</i> dolor osteoarticular.</p> <p><i>No conocida:</i> mialgia, dolor musculoesquelético, bursitis.</p>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> nicturia, poliuria.</p> <p><i>No conocida:</i> cistitis, nefrolitiasis</p>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> linfadenopatía y eosinofilia.</p> <p><i>No conocida:</i> Trombocitopenia, anemia hemolítica</p>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> disnea, epistaxis, congestión nasal.</p> <p><i>No conocida:</i> aumento de la tos, rinitis, sinusitis, faringitis, bronquitis</p>
<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> alteraciones de la función sexual.</p> <p><i>Raras:</i> ginecomastia, dismenorrea, vaginitis, enfermedad de la próstata.</p>
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> elevación de las enzimas hepáticas (aumento de AST, ALT, LDH, ALP).</p>

	<i>No conocida:</i> hepatitis, enfermedad hepática granulomatosa.
--	---

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 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: <https://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 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.

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

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

Al inhibir la entrada del calcio en las células, el diltiazem inhibe la contracción del músculo liso vascular y cardíaco, dilatando así las principales arterias coronarias y sistémicas. La dilatación de estas últimas da lugar a una disminución de la resistencia periférica total, una disminución de la presión arterial, una reducción de la postcarga cardíaca y, a dosis altas, un aumento del índice cardíaco. Generalmente la disminución de la resistencia periférica se alcanza sin taquicardia ni disminución ortostática de la presión arterial. La reducción de la postcarga, en reposo y en ejercicio, y la consiguiente reducción del consumo de oxígeno del miocardio explican la utilidad del diltiazem en los pacientes con angina crónica estable. El diltiazem reduce la hipertrofia del ventrículo izquierdo de la hipertensión.

El diltiazem suele reducir ligeramente la frecuencia cardíaca en reposo, especialmente en casos de síndrome del seno enfermo, enlentece la conducción en el nódulo AV y prolonga el período refractario, lo que se traduce en alargamiento PR en el ECG. En clínica, es raro observar efectos inotrópicos negativos aunque en pacientes con función ventricular alterada se ha comunicado agravación de la insuficiencia cardíaca.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

• Absorción

Aproximadamente un 90% de la dosis oral de diltiazem (como 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% de la dosis oral.

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

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 hidrocloreuro) 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.

• Biotransformación

Diltiazem (como hidrocloreuro) 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 glucoronidos o sulfatos.

• Excreción

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.

• 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Estudios de toxicidad reproductiva: los estudios de toxicidad para la reproducción en ratones, ratas y conejos muestran que diltiazem produjo anomalías esqueléticas (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 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

Hipromelosa.

Behenato de glicerol.

Estearato de magnesio.

Sílice coloidal anhidra.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación.

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.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de cartón conteniendo comprimidos dispuestos en placas de blister de PVC y aluminio. Envases con 30 y 60 comprimidos. Envase clínico con 500 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

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60231

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

Fecha de la primera autorización: 4 de Octubre de 1994
Fecha de la última renovación: 27 de Abril de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2023