

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TILKER 200 mg cápsulas duras de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 200 mg de hidrocloreuro de diltiazem.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

Cápsulas duras de liberación prolongada, opacas con cuerpo gris y tapa rosa, conteniendo una mezcla de gránulos ("pellets") blancos a blanquecinos, de liberación inmediata.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento preventivo de los ataques de angina estable.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis será de una cápsula de **TILKER 200 mg**, antes o durante las comidas, como dosis diaria única.

Insuficiencia renal, insuficiencia hepática

Tilker debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. Por lo tanto, no se recomienda el uso de diltiazem en niños.

Forma de administración

Se debe tomar por vía oral.

La dosis puede ser ingerida en cualquier momento del día, pero se aconseja que cada paciente la tome siempre a la misma hora.

La cápsula debe ser ingerida entera, sin ser abierta ni masticada.

4.3. Contraindicaciones

- * Hipersensibilidad a diltiazem o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- * Síndrome de disfunción sinusal excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- * Bloqueo AV de 2º o 3º grado excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- * Bradicardia severa (inferior a 40 latidos por minuto).
- * Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.

- * Uso concomitante con dantroleno (perfusión) (ver sección 4.5).
- * Combinación con ivabradina (ver sección 4.5).

Uso concomitante con lomitapida (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al no haberse comparado el efecto terapéutico entre las distintas especialidades con diltiazem en forma retard, no se recomienda la sustitución de una por otra, salvo expresa recomendación del médico prescriptor.

Advertencias

Es necesaria una estrecha observación en pacientes con función ventricular izquierda reducida, bradicardia (riesgo de exacerbación) o con bloqueo AV de 1^{er} 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.

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 de 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.
- * Residuos procedentes de formulaciones de liberación prolongada de Tilker pueden pasar a las deposiciones del paciente; sin embargo, este hallazgo no tiene relevancia clínica.
- * 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.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 observa 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 disminución de la frecuencia cardíaca de diltiazem a 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).

Combinaciones que requieren precaución:

- * **Antagonistas alfa:** Elevación de los efectos antihipertensivos.
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.
- * **Betabloqueantes:** 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).
- * **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.
- * **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 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.
- * **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.
- * **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.
- * **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 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.
- * **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 TILKER 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 utiliza con 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 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 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 estar alterada. No obstante, no se ha llevado a cabo ningún estudio al respecto.

4.8. Reacciones adversas

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias: *Muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); *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 aurículo-ventricular (que puede ser de primer, segundo o tercer grado; puede producirse un bloqueo completo de rama), palpitaciones	Bradycardia		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

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Elevación de los niveles de las enzimas hepáticas (aumento de AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina)		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 Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), sudoración, dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemática generalizada aguda, ocasionalmente eritema descamativo con o sin fiebre. Síndrome tipo lupus. Erupción liquenoide por fármaco.
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>					Ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Edema de los miembros inferiores	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

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

Síntomas

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 aurículoventricular y paro cardíaco.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de diltiazem que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la

ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos cardíacos directos, Derivados de la benzotiazepina (antagonista de calcio), código ATC: C08DB01.

Diltiazem limita la entrada de calcio en 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 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 dihidrotaquisterol.

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 de 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 bien (90%) durante su administración oral a largo plazo a voluntarios sanos. La formulación de liberación prolongada de TILKER 200 mg hace posible que la absorción del principio activo se lleve a cabo de una forma prolongada, proporcionando unas concentraciones plasmáticas estables durante el período comprendido entre 2 y 14 horas después de la dosis. Durante este período se alcanza la concentración plasmática máxima.

La biodisponibilidad de las cápsulas de TILKER 200 mg es de $35 \pm 5\%$ debido a un efecto de primer paso.

Diltiazem se une a las proteínas plasmáticas en un 80-85% y se metaboliza en gran proporción en el hígado.

En la orina puede detectarse una pequeña proporción de diltiazem (0,7-5%), que se excreta de forma inalterada.

El principal metabolito circulante, N-monodemetil diltiazem, representa aproximadamente el 35% de diltiazem circulante.

Las concentraciones plasmáticas medias en individuos de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal y hepática son más altas que en individuos jóvenes.

La cinética de la formulación de TILKER 200 mg no se altera significativamente con la ingesta de alimentos; no obstante, se ha observado que durante las horas siguientes a su administración la absorción aumenta si se ingieren alimentos simultáneamente.

Diltiazem y sus metabolitos son escasamente dializables.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, carmelosa de sodio, copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, etilcelulosa, monoglicéridos diacetilados, estearato de magnesio.

Cápsula: Gelatina, dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro rojo (E-172) y óxido de hierro negro (E-172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con 28 cápsulas duras de liberación prolongada, en plaquetas blíster (PVC-Aluminio).

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 a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
C/ Rosselló i Porcel, 21
08016 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60819

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

Fecha de autorización: 11/09/1995

Fecha de renovación: 11/09/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)