

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diltiazem Mundipharma 300 mg cápsulas duras de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Diltiazem Mundipharma 300 mg contiene:

Diltiazem hidrocloreuro 300 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Diltiazem Mundipharma 300 mg: cápsulas duras de liberación prolongada de color marrón y azul claro con la inscripción “DCR 300” en blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Profilaxis y tratamiento de la angina de pecho, incluyendo la angina de Prinzmetal (vasoespástica).
- Tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve o moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Diltiazem Mundipharma se administra por vía oral.

La dosis inicial es de 120 mg/día, administrada preferentemente antes de la comida. La dosis se debe ajustar a las necesidades de cada paciente.

La dosis puede ser ingerida en cualquier momento del día, pero se recomienda que sea siempre a la misma hora. Las cápsulas de Diltiazem Mundipharma deben tragarse enteras, sin masticar ni chupar, con una cantidad suficiente de líquido.

Niños:

Diltiazem Mundipharma no está recomendado para su uso en niños.

Pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia hepática o renal:

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Síndrome del nodo sinusal, excepto en presencia de un marcapasos ventricular en funcionamiento.
- Bloqueo auriculo-ventricular (AV) de segundo o tercer grado, excepto en presencia de un marcapasos ventricular en funcionamiento.
- Fibrilación auricular/flutter y presencia simultánea de un síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Infarto agudo de miocardio complicado (bradicardia, hipotensión severa, insuficiencia ventricular izquierda).
- Insuficiencia cardiaca congestiva con edema pulmonar o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%.
- Bradicardia moderada-grave (habitualmente asociada a un ritmo cardiaco < 40 latidos/minuto).
- Administración concomitante con dantroleno (infusión), debido al riesgo de fibrilación ventricular.
- Shock.
- 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 las distintas especialidades con diltiazem de liberación inmediata o modificada (retard) no se recomienda la sustitución de una por otra salvo expresa recomendación del médico prescriptor.

Conducción cardiaca: diltiazem prolonga los períodos refractarios del nodo AV sin prolongar significativamente el tiempo de recuperación sinusal, excepto en pacientes con síndrome del nodo sinusal. En raras ocasiones este efecto puede dar lugar a bradicardia (especialmente en pacientes con síndrome del nodo sinusal) o bloqueo AV. El uso concomitante de betabloqueantes o digitálicos puede dar lugar a efectos aditivos sobre la conducción cardiaca (ver sección 4.5). Durante el tratamiento con diltiazem, se recomienda controlar regularmente el ritmo cardíaco, el cual no debe descender por debajo de 50 latidos/minuto.

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

Anestesia: el anestesista debe estar informado de la toma de diltiazem, dado que la depresión de la contractilidad cardiaca, de la conductividad y del automatismo, así como la vasodilatación asociada a los anestésicos puede potenciarse por diltiazem.

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 otras alteraciones sugestivas de daño hepático agudo. Estas reacciones habitualmente han sido reversibles al interrumpir el tratamiento.

Pruebas de laboratorio: diltiazem presenta un importante metabolismo hepático, excretándose por los riñones así como por la bilis. Al igual que con otros fármacos administrados durante períodos prolongados de tiempo, los parámetros de laboratorio deben controlarse de forma regular. Debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos con insuficiencia renal o hepática, dado que pueden incrementarse los niveles plasmáticos de diltiazem.

Depresión: diltiazem puede asociarse a cambios en el estado de ánimo, incluyendo depresión.

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).

Como otros antagonistas del calcio, diltiazem tiene un efecto inhibitor sobre la motilidad intestinal. Por ello, debe usarse con precaución en pacientes con riesgo de obstrucción intestinal.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a los potenciales efectos aditivos, el empleo de diltiazem de forma concomitante a otros fármacos con acción sobre la contractilidad y/o conducción cardiaca, 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.

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, fenitoina, ciclosporina, sirolimus, metilprednisolona, simvastatina y lovastatina, así como notificaciones de casos de interacción con fenitoina, 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 a 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: se ha observado que diltiazem aumenta la concentración máxima y el AUC de buspirona, aumentando el efecto farmacológico y la incidencia de efectos adversos con buspirona.

Digitálicos: la administración simultánea de diltiazem y digitálicos puede tener un efecto sinérgico en la reducción del ritmo cardiaco 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 infradigitalización.

Inmunosupresores (ciclosporina, sirolimus): se ha observado una interacción significativa entre diltiazem y la ciclosporina. Diltiazem puede reducir la dosis de ciclosporina o sirolimus 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: diltiazem aumenta el efecto de supresión adrenal de la metilprednisolona. El paciente debe ser controlado estrechamente cuando comience tratamiento con Metilprednisolona y las dosis ajustadas fuera necesario.

Simvastatina, lovastatina: 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 miopatía o 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 de 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), aumenta los niveles plasmáticos de diltiazem 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: en aquellos pacientes tratados con diltiazem en los que se inicie o interrumpa el tratamiento con antagonistas H₂ (cimetidina, ranitidina) deberán controlarse los efectos farmacológicos de diltiazem ya que inhiben el citocromo hepático P-450. En estos pacientes puede ser necesario modificar las dosis de diltiazem.

Interacciones farmacodinámicas:

Fármacos que pueden afectar la conducción y/o contractilidad cardiaca: cuando diltiazem sea administrado concomitantemente con otros fármacos que puedan afectar la conducción (p.ej. betabloqueantes, amiodarona) y/o contractilidad cardiaca, se recomienda la realización de un ajuste de dosis cuidadoso y estrecha monitorización clínica y electrocardiográfica, debido al riesgo aumentado de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica. Se requerirá precaución especialmente en pacientes de avanzada edad y con el uso de dosis altas.

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 gradualmente los incrementos de dosis, por inducir efectos hipotensores y debilidad.

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.

Así también se pueden producir alteraciones en la conducción seno-auricular y aurículo- ventricular y fallo cardiaco (efecto sinérgico)

Anestésicos: los antagonistas del calcio pueden potenciar los efectos vasodilatadores de los anestésicos así como su efecto sobre la depresión de la contractilidad, conducción o automatismo cardiacos. Las dosis 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. La administración concomitante de sales de litio con diltiazem también incrementa el riesgo de neurotoxicidad inducida por litio.

Dantroleno: estudios en animales han mostrado que el uso combinado de diltiazem y dantroleno 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 no se recomienda la administración conjunta de dantroleno y diltiazem.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios realizados en animales con diltiazem han mostrado efectos teratogénicos y embriotóxicos. El fármaco atraviesa la barrera placentaria y se concentra en tejidos fetales, por lo cual su empleo está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no tomen medidas anticonceptivas adecuadas. Si una paciente se 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. Se debe evitar la lactancia mientras esté tomando este medicamento. 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 de 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 (conducción de vehículos, manejar maquinaria peligrosa, etc.), hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.

4.8. Reacciones adversas

Durante el tratamiento con diltiazem pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

Frecuentes: pueden afectar hasta uno de cada 10 pacientes

Poco frecuentes: pueden afectar hasta uno de cada 100 pacientes

Raras: pueden afectar hasta uno de cada 1000 pacientes

Muy raros. Pueden afectar hasta uno de cada 10.000 pacientes

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuente: edema periférico.

Frecuente: astenia, malestar general.

Poco frecuente: edema de los dedos de la mano o extremidades inferiores, sed.

Trastornos vasculares:

Frecuente: rubefacción, sofocos.

Poco frecuente: hipotensión ortostática.

Frecuencia desconocida: vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica).

Trastornos cardiacos:

Frecuente: bloqueo AV de primer, segundo y tercer grado (ver advertencia sobre la conducción cardiaca en la sección 4.4), palpitaciones.

Poco frecuente: angina, arritmias, taquicardia, bradicardia, extrasístoles ventriculares, hipotensión, síncope e hipotonía del músculo cardiaco.

Frecuencia desconocida: bloqueo sino-auricular, insuficiencia cardiaca congestiva.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: estreñimiento, dispepsia, dolor de estómago, náuseas.

Poco frecuente: anorexia, ardor, disgeusia, vómitos, diarrea, aumento de peso.

Rara: sequedad de boca.

Frecuencia desconocida: hiperplasia gingival.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuente: elevaciones ligeras de la fosfatasa alcalina, GOT, GPT, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y LDH (ver sección 4.4), elevación de la CPK.

Frecuencia desconocida: hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuente: eritema.

Poco frecuente: petequias, prurito, exantema.

Rara: urticaria.

Frecuencia desconocida: fotosensibilidad (incluyendo queratosis en las zonas expuestas al sol), edema angioneurótico, erupción, eritema multiforme (incluyendo el síndrome de Steven-Johnson y necrolisis epidérmica) sudoración, dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema descamativo con o sin fiebre, alopecia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: dolor de cabeza, mareos.

Poco frecuente: parestesias.

Frecuencia desconocida: Síndrome extrapiramidal (incluyendo anomalías de la marcha y temblor).

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuente: tinnitus.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuente: nerviosismo, amnesia, trastornos del sueño, insomnio, somnolencia, alucinaciones y alteraciones en la personalidad.

Frecuencia desconocida: cambios de humor (incluyendo depresión).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuente: anorexia, 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: linfadenopatía y eosinofilia.

Frecuencia desconocida: trombocitopenia, leucopenia.

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.

Frecuencia desconocida: ginecomastia.

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 por voluntarios sanos. Para aquellos pacientes en los que se sospecha una sobredosis, se recomienda que debieran estar en observación en una unidad de cuidados coronarios con el equipo adecuado para el tratamiento de cualquier hipotensión y alteraciones circulatorias que puedan ocurrir. 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 AV 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.

Las siguientes medidas deben ser tenidas en cuenta:

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

Bloqueo A-V avanzado: tratamiento igual al de la bradicardia. Si el bloqueo se convierte en fijo se implantará 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 de canales del calcio. Derivados de benzotiazepina.

Código ATC: C08DB01.

El diltiazem reduce selectivamente la entrada de calcio por los canales de calcio voltaje dependientes a las células del músculo liso vascular y a las células del miocardio. Esto reduce la concentración de calcio intracelular, el cual activa proteínas contráctiles. En el tejido vascular, diltiazem relaja el músculo liso arterial, reduciendo la resistencia periférica sistémica y dilatando las arterias coronarias. En el músculo cardiaco el diltiazem reduce la contractilidad y reduce la frecuencia cardiaca a través de su efecto cronotrópico e inotrópico negativo. El trabajo cardiaco y la demanda de oxígeno pueden verse reducidos y los altos valores de presión arterial pueden reducirse sin taquicardia refleja.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Diltiazem se absorbe bien por el tracto digestivo, y está sujeto a un extenso efecto de primer paso con lo que la biodisponibilidad absoluta es del 40% (comparado con la administración intravenosa).

El diltiazem se une a proteínas plasmáticas en una proporción del 80-85%. Los niveles plasmáticos por encima de 40-50 ng/ml se asocian a actividad farmacológica.

El diltiazem se metaboliza ampliamente por el hígado, siendo la semivida de eliminación plasmática de 3 – 4,5 horas.

Los dos metabolitos activos mayoritarios, desacetil-diltiazem y N-monodesmetil diltiazem tienen actividad vasodilatadora de las arterias coronarias equivalente al 50% de la de diltiazem. Solo se encuentra entre un 0,2 y un 4% de diltiazem inalterado en orina.

La eliminación de diltiazem se realiza casi exclusivamente a través de la biotransformación a metabolitos inactivos. La semivida de eliminación oscila entre 2 y 11 horas. Se elimina por heces y orina, apareciendo hasta un 4% de la dosis en forma de sustancia inalterada.

Las concentraciones plasmáticas en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia hepática son en general más elevadas que en sujetos jóvenes, debido a un incremento de la biodisponibilidad aparente. En pacientes con insuficiencia renal, si es necesario, se reducirá la dosis 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

Diltiazem Mundipharma 300 mg cápsulas de liberación prolongada: Celulosa microcristalina, etilcelulosa N10, sílice anhidra coloidal, polisorbato 80, dibutil sebacato, estearato de magnesio.

Componentes de la cápsula: Gelatina, eritrosina (E-127), rojo óxido de hierro (E 172), índigo carmín (E 132), azul patente V (E131), dióxido de titanio (E-171), lauril sulfato sódico. Tinta de impresión: Dióxido de titanio (E-171), goma laca, propilenglicol, simeticona.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio /PVC/PVDC en envase de 28 cápsulas.

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

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.
Bahía de Pollensa, 11
28042 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.272.

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

13 de octubre de 1.998.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio de 2011