

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diltiazem Aristo 60 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 60 mg de diltiazem clorhidrato.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 109,7 mg de lactosa

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos son blancos, cilíndricos, de bordes biselados, con ranura en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cardiopatía isquémica. Tratamiento y prevención de la angina de esfuerzo y de reposo. Angina de Prinzmetal.

Hipertensión arterial. Tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve a moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Cardiopatía isquémica

La dosis media es de 3 comprimidos al día, administrados con preferencia antes de las principales comidas. La dosis puede ser aumentada o disminuida, a criterio médico, según el estado del paciente.

Hipertensión arterial

El tratamiento de la hipertensión leve a moderada deberá iniciarse con medio comprimido de 60 mg 3 veces al día y en caso de hipertensión severa con 1 comprimido 3 veces al día. En caso necesario puede aumentarse la dosis a 2 comprimidos 3 veces al día como máximo.

En tratamientos prolongados y si el enfermo se mantiene asintomático a lo largo de 2-3 meses puede reducirse la dosis a medio comprimido de 60 mg 3 veces al día.

Forma de administración

Diltiazem Aristo 60 mg se administra por vía oral.

El comprimido de Diltiazem Aristo 60 mg debe ingerirse entero, sin masticar y con ayuda de un vaso de agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Disfunción sinusal.
- Bloqueo AV de 2º ó 3º grado en pacientes sin marcapasos.
- Bradicardia severa (inferior o igual a 40 latidos por minuto).
- Insuficiencia ventricular izquierda con éstasis pulmonar.
- Administración concomitante con infusión de dantroleno (ver sección 4.5)
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- En los pacientes con bradicardia (riesgo de exacerbación) o bloqueo AV de 1º grado detectado electrocardiográficamente (riesgo de exacerbación y raramente de bloqueo completo) será necesaria una observación estrecha. Por el contrario, no se requieren precauciones especiales en caso de bloqueo aislado de rama.
- Las concentraciones plasmáticas de diltiazem pueden sufrir elevaciones en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Las contraindicaciones y precauciones deben ser cuidadosamente observadas y debe llevarse a cabo una monitorización estricta, particularmente de la frecuencia cardíaca y del electrocardiograma, a comienzo del tratamiento.
- En el caso de anestesia general, deberá informarse al anestesista de que el paciente está siendo tratado con este fármaco.
- Diltiazem puede ser utilizado sin riesgo en pacientes que sufren trastornos respiratorios crónicos.

Advertencias sobre excipientes:

Diltiazem Aristo 60 mg contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

COMBINACIÓN CONTRAINDICADA POR RAZONES DE SEGURIDAD:

- Dantroleno (infusión): Con la administración intravenosa concomitante de verapamilo y dantroleno se observó regularmente en animales fibrilación ventricular letal. La combinación de un antagonista de calcio y dantroleno, es por lo tanto, potencialmente peligrosa.

COMBINACIONES QUE REQUIEREN PRECAUCIÓN:

- Antagonistas- α :
Potenciación del efecto hipotensor.
El tratamiento simultáneo con antagonistas- α puede producir hipotensión.
La combinación de diltiazem y un antagonista- α solamente puede considerarse cuando se realice una monitorización estricta de la presión arterial.
- β -bloqueantes:
Posibilidad de aparición de trastornos del ritmo (bradicardia pronunciada, paro sinusal), alteraciones de la conducción sino-atrial y atrio-ventricular e insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Esta combinación solamente debe utilizarse bajo estricta monitorización clínica y del ECG, especialmente al comienzo del tratamiento.
- Amiodarona, digoxina:

Incremento del riesgo de bradicardia; estos fármacos se utilizarán con precaución al combinarlos con diltiazem, particularmente en los sujetos de edad avanzada y en los casos en que se empleen dosis altas.

- Fármacos antiarrítmicos:
Diltiazem posee propiedades antiarrítmicas. Por ello, no se recomienda su prescripción simultánea junto con otros agentes antiarrítmicos, debido al riesgo de aparición de efectos secundarios sobre el corazón a consecuencia de un fenómeno aditivo.
Esta combinación puede plantear problemas, y solamente se utilizará bajo un estricto control clínico y del ECG.
- Nitrato-derivados:
Potenciación de los efectos hipotensores y desvanecimientos (efectos vasodilatadores aditivos).
La prescripción de nitrato-derivados a pacientes tratados con antagonistas de calcio solamente podrá efectuarse incrementando gradualmente la 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.
- Carbamazepina:
Elevación de los niveles de carbamazepina circulante.
- Teofilina:
Elevación de los niveles de teofilina circulante.
- Antagonistas-H₂ (cimetidina y ranitidina):
Elevación de las concentraciones plasmáticas de diltiazem.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se ha demostrado que este fármaco es teratogénico en ciertas especies animales y está por lo tanto, contraindicado en mujeres gestantes o con capacidad de gestación.

Lactancia

Diltiazem se excreta en leche materna, por lo que la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con este medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dependiendo de la respuesta individual, diltiazem puede afectar a la capacidad de reacción y, en consecuencia, a la capacidad para conducir, manejar máquinas o realizar actividades peligrosas. Esto es importante al inicio del tratamiento, al aumentar la dosis, durante el tratamiento concomitante con otros medicamentos y con el consumo simultáneo de alcohol.

4.8. Reacciones adversas

A continuación se presenta un listado de reacciones adversas clasificadas por sistemas de órganos o aparatos. Se presentan, además, ordenadas según su frecuencia utilizando la siguiente estimación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos

disponibles).

Trastornos de la sangre y sistema linfático

- *Muy raras*: reacciones alérgicas severas como eosinofilia y linfadenopatía

Trastornos cardiacos y vasculares

- *Frecuentes*: edema de miembros inferiores
- *Poco frecuentes*: bradicardia, bloqueo sinoauricular, bloqueo aurículoventricular, hipotensión, palpitaciones, síncope, insuficiencia cardiaca, especialmente en caso de dosis elevadas y/o trastornos cardiacos pre-existentes

Trastornos gastrointestinales

- *Poco frecuentes*: náuseas, dispepsia, dolor abdominal, ardor, diarrea, estreñimiento.
- *Raras*: hiperplasia gingival reversible después de tratamientos prolongados.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- *Frecuentes*: malestar general, astenia.

Trastornos hepatobiliares

- *Poco frecuentes*: elevaciones moderadas de los parámetros de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina, LDH, bilirrubina). Se recomienda monitorizar las funciones hepáticas periódicamente.

Alteraciones metabólicas y nutricionales

- *Muy raras*: hiperglucemia. Se debe monitorizar la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus.

Trastornos del sistema nervioso

- *Frecuentes*: cefalea, somnolencia, mareos.

Trastornos psiquiátricos

- *Poco frecuentes*: insomnio, alucinaciones, depresión.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

- *Muy raras*: disfunción sexual.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- *Frecuentes*: enrojecimiento de la piel, prurito y exantema.
- *Muy raras*: eritema multiforme (incluyendo casos raros de síndrome de Steven-Johnson), dermatitis exfoliativa, dermatitis pustular exantematosa generalizada aguda.

La administración oral de diltiazem puede incrementar la concentración plasmática de medicamentos que se metabolizan mediante CYP3A4. La terapia concomitante de diltiazem y estos medicamentos puede aumentar el riesgo de sufrir reacciones adversas (alteraciones musculares con estatinas).

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: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Los efectos clínicos de una sobredosis aguda pueden implicar hipotensión pronunciada, llegando al colapso, bradicardia sinusal con o sin disociación isorrítmica y trastornos de la conducción atrioventricular.

Tratamiento, bajo supervisión hospitalaria: lavado gástrico, diuresis osmótica.

Los trastornos de la conducción podrían ser aliviados por la colocación temporal de un marcapasos.

Antídotos propuestos: atropina, adrenalina, glucagón o gluconato de calcio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes selectivos de los canales del calcio con efectos cardiacos directos.
Derivados de la benzotiazepina, código ATC: C08D B01

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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 atrioventricular 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 glucohomeostasis 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. 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.

Diltiazem y sus metabolitos son escasamente dializables.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Lactosa monohidrato
- Hidroxipropilmetilcelulosa
- Fosfato cálcico dibásico
- Hidroxipropilcelulosa
- Talco
- Estearato magnésico
- Carbómero 934 P4.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original.
No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases con 30 y 60 comprimidos y envase clínico de 500 comprimidos. Blister de doble lámina de PVC/aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid- España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.619

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

25/05/1999

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2013