

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diltiazem Dermogen 300 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 300 mg de hidrocloreuro de diltiazem.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de liberación prolongada para administración oral.

Las cápsulas son de cuerpo blanco opaco y tapa verde opaca rellenas de pellets blancos-blancuzcos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento preventivo de los ataques de angina estable. Hipertensión arterial de ligera a moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Angina de pecho:

La dosis diaria dependerá de los síntomas anginosos y será de una cápsula de Diltiazem Dermogen 200 mg ó de una cápsula de Diltiazem Dermogen 300 mg, como dosis diaria única.

En la práctica, la dosis diaria será de una cápsula de Diltiazem Dermogen 300 mg antes o durante las comidas, en el caso en que los ataques anginosos persistan con un tratamiento inicial de una cápsula de Diltiazem Dermogen 200 mg.

En el caso concreto de pacientes de edad avanzada, la dosis inicial será de una cápsula de Diltiazem Dermogen 200 mg. Esta dosis diaria podrá elevarse a una cápsula de Diltiazem Dermogen 300 mg si los ataques anginosos persisten, siempre y cuando se acompañe de una estricta monitorización cardiovascular.

Hipertensión:

Una cápsula de Diltiazem Dermogen 300 mg al día, antes o durante las comidas.

Insuficiencia renal, Insuficiencia hepática

Diltiazem Farmaldier 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

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 no debe ser masticada sino ingerida entera.

4.3. Contraindicaciones

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

Uso concomitante con Dantroleno (perfusión) (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 1er grado o intervalo PR prolongado detectado en el electrocardiograma (riesgo de exacerbación y, raramente, de bloqueo completo).

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

Antes de la anestesia general, deberá informarse al anestesista de que el paciente está siendo tratado con este medicamento. La depresión de la contractilidad, conducción y automatismo cardíaco, así como la vasodilatación asociada con anestésicos, pueden ser potenciados por los bloqueantes de canales de calcio.

Precauciones

- Se ha observado 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 deben ser cuidadosamente observadas y debe llevarse 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 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.
- Residuos procedentes de las formulaciones de liberación prolongada de Diltiazem Farmaldier 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinación contraindicada por razones de seguridad:

Dantroleno (perfusión): Con la administración intravenosa concomitante de verapamilo y dantroleno se observó regularmente en animales fibrilación ventricular mortal. 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: Potenciación del efecto hipotensor. El tratamiento simultáneo con antagonistas alfa puede producir hipotensión. La combinación de Diltiazem y un antagonista alfa solamente puede considerarse cuando se realice una monitorización estricta de la presión arterial.

Beta-bloqueantes: Posibilidad de aparición de trastornos del ritmo (bradicardia severa, 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.

Amiodarona, digoxina: Incremento del riesgo de bradicardia; estos medicamentos 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.

Medicamentos 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 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.

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 en la interrupción del tratamiento con antagonistas H2. Puede ser necesario ajustar diariamente la dosis 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 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, es necesario tener una precaución especial en pacientes que reciben Diltiazem Dermogen 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. Diltiazem es también un inhibidor del isoformo 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.

Benzodiazepinas (midazolam, triazolam): Diltiazem incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de midazolam y triazolam y prolonga su semivida plasmática. Se debe tener especial cuidado al prescribir benzodiazepinas 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 comprobado que aumenta significativamente el AUC de algunas estatinas. El riesgo de miopatía y rhabdomiolisis 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.

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 comunicadas 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 CIOISM de frecuencias, cuando es aplicable:

Muy frecuentes ($=1/10$);

Frecuentes ($=1/100$ a $<1/10$);

Poco frecuentes ($=1/1.000$ a $=1/100$);

Raras ($=1/10.000$ a $=1/1.000$);

Muy raras ($=1/10.000$);

Frecuencia no conocida (no pueden 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 aurículoventricular (que puede ser de primer, segundo o tercer grado; puede producirse un bloqueo completo de rama), palpitaciones	Bradycardia		Bloqueo sinoauricular, insuficiencia cardíaca congestiva.
<i>Trastornos vasculares</i>		Enrojecimiento	Hipotensión ortostática		Vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Estreñimiento, dispepsia, dolor gástrico, náuseas	Vómitos, diarrea	Sequedad de boca	Hiperplasia gingival
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Elevación de los niveles de las enzimas hepáticas (aumento de AST, ALT, LDH, ALP)		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, rash, eritema multiforme (incluyendo Síndrome de Steven-Johnson's y necrolisis epidérmica tóxica), sudoración, dermatitis exfoliativa, pustulosis aguda exantematosa generalizada, ocasionalmente eritema descamativo con o sin fiebre, síndrome tipo lupus.
<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 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

Síntomas

Los efectos clínicos de una 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.

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 glucohomeostasis ni el metabolismo lipídico; en particular no posee efectos adversos sobre las lipoproteínas plasmáticas.

Un estudio prospectivo, randomizado controlado, doble ciego frente a placebo (estudio INTERCEPT), de 6 meses de duración realizado en 874 pacientes tratados con Diltiazem 300 mg una vez al día tras la presentación de un infarto agudo de miocardio tratado inicialmente con trombolisis, en ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva, estableció que, aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo ($p = 0,07$) para la variable principal “aparición acumulativa del primer acontecimiento de muerte cardíaca, reinfarto no mortal o isquemia refractaria”, se obtuvo una reducción del riesgo del 21%. Respecto a las variables secundarias, se obtuvieron reducciones estadísticamente significativas para la variable combinada muerte cardíaca, reinfarto no mortal y necesidad de revascularización ($p = 0,05$), así como para los acontecimientos cardíacos no mortales (reinfarto combinado con isquemia refractaria o la necesidad de revascularización miocárdica). Diltiazem durante el período de 6 meses presentó una tolerabilidad adecuada a dosis de 300 mg una vez al día frente a placebo.

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 300 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 liberación prolongada de 300 mg de Diltiazem 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 liberación prolongada de Diltiazem 300 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

Povidona, etilcelulosa, talco, ácido esteárico.

Cápsula: Gelatina, dióxido de titanio (E-171), indigotina (E-132), amarillo de quinoleína (E-171).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30° C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con 28 cápsulas, en blister (PVC/PVDC-Aluminio/PVDC).
Envase clínico con 500 cápsulas en blisters.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

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

DERMOGEN FARMA, S.A.
c/ Aragoneses, 15
28108 Alcobendas – Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO