

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cronodine 240 mg cápsulas de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 240 mg de diltiazem (como hidrocloreuro).

Excipiente con efecto conocido: sacarosa 127,19mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de liberación prolongada.

Cápsulas de color transparente-escarlata opaco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial leve a moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis establecida se administrará en una dosis única diaria.

Adultos

La dosis usual en adultos es de 240 mg de Diltiazem una vez al día, pudiéndose aumentar la dosis, si fuera necesario, con incrementos de 60 mg a 120 mg, a intervalos de 14 días, hasta un máximo de 360 mg/día.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada o con función hepática o renal afectada, la dosis inicial será de 120 mg una vez al día.

Para establecer correctamente esa pauta posológica se dispone de Cronodine con 120 y 240 mg de clorhidrato de diltiazem por cápsula.

Reducir la dosis en presencia de reacciones adversas o si el número de pulsaciones desciende a menos de 50 por minuto.

Población pediátrica

Cronodine 240 mg no está recomendado para su uso en niños debido ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia.

Forma de administración

Las cápsulas deben ingerirse enteras, sin masticar ni chupar, siempre a la misma hora del día.

Pueden tomarse tanto con las comidas como con el estómago vacío, con una bebida.

Si el paciente olvida tomar una dosis y se acuerda dentro de las 12 h siguientes a la hora habitual, puede tomar la cápsula cuando se acuerde. Si se acuerda después de más de 12 h, es preferible no tomarla y seguir con la dosis siguiente a la hora habitual.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad 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 sintomática (habitualmente asociada a un ritmo cardiaco < 50 latidos/minuto).
- Administración concomitante con infusión de dantroleno, debido al riesgo de fibrilación ventricular (ver sección 4.5).
- Uso concomitante con lomitapida (ver sección 4.5).
- 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 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 enfermedad del nodo sinusal. En raras ocasiones este efecto puede dar lugar a bradicardia (especialmente en pacientes con enfermedad del nodo sinusal) o bloqueo AV de segundo o tercer grado. 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.

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

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 las 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 con otros fármacos administrados durante períodos 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).

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

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 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 polimedcados.

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, 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: 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 ($p < 0,05$).

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 infradigitalización.

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 sirolimus cuando ambos fármacos se administraron de manera concomitante. Por lo tanto, 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: 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 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.

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).

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 aumenta 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 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.

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.

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.

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 cardiaca, por lo que la administración conjunta de dantroleno y diltiazem está contraindicada.

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 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. Si el tratamiento con diltiazem se considera imprescindible para las madres, 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

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se utiliza la siguiente frecuencia del formulario de notificación de reacción adversa (formulario (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$); muy raros ($< 1/10000$); no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

En los estudios realizados hasta la actualidad se han observado de forma rara reacciones adversas graves, aunque se acepta que han sido excluidos aquellos pacientes con alteración de la función ventricular y alteraciones de la conducción.

En 900 pacientes con hipertensión, los efectos adversos que aparecieron con una mayor frecuencia fueron:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia (5%), edema (9%)*.

Trastornos vasculares: rubefacción (3%).

Trastornos cardiacos: bloqueo AV de primer grado (3%) y bradicardia sinusal (3%)*.

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza (8%), mareos (6%)*.

* Solo el edema y quizás la bradicardia y los mareos estuvieron relacionados con la dosis.

En los estudios clínicos realizados en más de 2.100 pacientes con angina e hipertensión en tratamiento con diltiazem, los acontecimientos adversos notificados clasificados según órganos y sistemas y frecuencias (frecuente: $> 1\%$ y poco frecuente $< 1\%$) fueron los siguientes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: edema (5,4%), astenia (2,8%).

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

Trastornos vasculares:

Frecuente: rubefacción (1,7%).

Trastornos cardiacos:

Frecuente: bloqueo AV de primer grado (1,8%), bradicardia (1,5%).

Poco frecuente: angina, arritmias, bloqueo AV de segundo y tercer grado (ver advertencia sobre la conducción cardiaca en la sección 4.4), bloqueo sino-auricular, taquicardia, bradicardia, extrasístoles ventriculares, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión, palpitaciones, síncope e hipotonía del músculo cardiaco.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: náuseas (1,6%).

Poco frecuente: anorexia, ardor, estreñimiento, diarrea, disgeusia, dispepsia, vómitos, aumento de peso, sequedad de boca.

Exploraciones complementarias:

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuente: erupciones cutáneas (1,5%).

Poco frecuente: petequias, eritema, prurito, exantema, fotosensibilidad, urticaria, eritema multiforme.

Frecuencia desconocida: síndrome tipo lupus.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: dolor de cabeza (4,5%), mareos (3,4%).

Poco frecuente: anomalías en la marcha, insomnio, nerviosismo, parestesias, somnolencia, temblor.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuente: tinnitus.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuente: amnesia, depresión, trastornos de los sueños, alucinaciones y alteraciones en la personalidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuente: 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.

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.

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, hiperplasia gingival y leucopenia.

Se han observado las siguientes: edema de los tobillos, malestar, cefalalgia/cefalea, sofocos, trastornos gastrointestinales y, muy rara vez, bradicardia sintomática, bloqueo sinoatrial y atrioventricular. Se han observado erupciones asociadas al diltiazem. Por regla general, estas reacciones son leves y se resuelven al cesar la terapia. No obstante, a veces se han observado reacciones cutáneas vasculares graves.

También se han observado casos aislados de elevación moderada y pasajera de transaminasas en el hígado al comienzo del tratamiento. Se han observado casos aislados de hepatitis clínica que se resuelven al cesar la terapia.

La literatura actual sugiere que los efectos de vasodilatación, sobretudo el edema de los tobillos, son dosisdependientes y más frecuentes en los pacientes de edad avanzada.

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, www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Existen pocos datos acerca de la sobredosis 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 sobredosis 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 y lesión renal aguda. Una complicación reconocida también es la hiperglucemia.

La intoxicación aguda puede provocar hipertensión grave, bradicardia, bloqueo atrioventricular de primer a tercer grado y, en ocasiones, detención cardíaca. La hiperglucemia puede necesitar tratamiento. Los síntomas pueden no aparecer hasta varias horas después de la ingestión del fármaco, habiéndose descrito con dosis de diltiazem de 900 mg.

La vida media de eliminación de diltiazem después de una sobredosis se estima aproximadamente alrededor de 5,5 -10,2 horas.

Cronodine se presenta en cápsulas de liberación prolongada; sus efectos pueden tardar en aparecer y ser prolongados.

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: antagonistas del calcio: derivados de benzotiazepina, código ATC: C08DB01

El clorhidrato de diltiazem es un antagonista del calcio. Reduce selectivamente la admisión de calcio a través de canales de calcio dependientes de voltaje a las células del músculo liso vascular y a las células miocárdicas.

Esto reduce la concentración de calcio intracelular existente para activar proteínas contráctiles. En el tejido vascular, diltiazem relaja el músculo liso arterial, reduciendo la resistencia sistémica periférica y dilatando las arterias coronarias. En el músculo cardíaco, diltiazem reduce la contractilidad y decelera los latidos del corazón gracias a sus acciones negativas cronotrópica e inotrópica. Así pueden reducirse la actividad cardíaca y la demanda de oxígeno, haciendo que descienda la presión sanguínea sin taquicardia refleja.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Diltiazem se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y tiene un efecto muy extenso de primer paso, resultando una biodisponibilidad absoluta (comparada con la administración intravenosa) de aproximadamente 40%.

La cinética de diltiazem es lineal hasta 60 mg administrados en dosis únicas. La linealidad dosisconcentración 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.

Al administrar de 180 mg a 300 mg de estas formulaciones se alcanzan niveles plasmáticos de 80 a 220 ng/ml respectivamente a las 5,5 horas. Una vez alcanzado el estado de equilibrio, con la administración diaria repetida de 300 mg, se mantienen niveles plasmáticos por encima de los 100 ng/ml durante 24 horas.

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 hidrocloreto) 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.

Los niveles plasmáticos superiores a 40-50 ng/ml están asociados a la actividad farmacológica.

Metabolismo:

El hígado metaboliza ampliamente el diltiazem, y su vida media en plasma es de 3-4,5 horas como promedio.

Diltiazem (como hidrocloreto) 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:

Los dos principales metabolitos activos circulantes, desacetil-diltiazem y Nmonodesmetil diltiazem tienen una actividad vasodilatadora de la arteria coronaria equivalente al 50% de la del diltiazem. Sólo entre 0,2% a 4% de diltiazem se encuentra en la orina sin metabolizar.

Los pellets de liberación prolongada de esta presentación permiten alcanzar concentraciones plasmáticas máximas de diltiazem entre seis y ocho horas después de su administración y su semi-vida biológica es de aproximadamente 7 horas, permitiendo una dosis única diaria.

La biodisponibilidad de diltiazem de la formulación Cronodine administrada una vez al día equivale a la que se obtiene con una forma de liberación convencional tomada tres veces al día, cuando se administra la misma dosis total diaria.

Los datos obtenidos de estudios en pacientes y voluntarios sanos han demostrado asimismo que los niveles mínimos en plasma obtenidos a las 24 horas después de su administración se mantienen dentro de los niveles terapéuticos si se establece la dosis de manera adecuada.

Diltiazem se excreta en la leche materna y la concentración es aproximadamente igual a la del suero.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia hepática 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 pacientes de edad avanzada, 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.

En casos de insuficiencia renal, se reducirá la dosis sólo 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

Sacarosa, polivinilpirrolidona (E-1201), goma laca, etilcelulosa (E-462), talco, gelatina, dióxido de titanio (E171), indigotina (E132), eritrosina (E127).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cajas conteniendo tiras de Blister de (PVC/PVdC/Aluminio) con 30 y 60 cápsulas
Cápsulas.

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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS CENTRUM, S.A.

C/ Sagitario, 14 Alicante 03006 (España)

Teléfono: 965286700

Fax: 965286434

Email: asacpharma@asac.net

Grupo Asacpharma

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.134

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

25 Marzo 1996

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023