

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DILTIAZEM ALTER 60 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Diltiazem Alter 60mg contiene 60 mg de diltiazem clorhidrato.

Excipientes: Lactosa monohidrato 109,7 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Cada comprimido es blanco, cilíndrico y con ranura en una cara.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Cardiopatía isquémica: Enfermedad del corazón en la que las arterias no son capaces de suministrar suficiente oxígeno.

Prevención de la angina de pecho: Un tipo de Cardiopatía isquémica que se manifiesta con dolor y presión en el pecho.

Hipertensión arterial: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve a moderada (tensión arterial elevada)

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### 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.

#### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al diltiazem o a algunos de los excipientes.
- Disfunción sinusal
- Bloqueo AV de 2<sup>o</sup> ó 3<sup>er</sup> grado en pacientes sin marcapasos
- Bradicardia severa (inferior o igual a 40 latidos por minuto)
- Insuficiencia ventricular izquierda con estasis pulmonar

- Administración intravenosa de dantroleno
- Embarazo y lactancia.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- En los pacientes con bradicardia (riesgo de exacerbación) o bloqueo AV de 1<sup>er</sup> 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, al 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 sufran trastornos respiratorios crónicos.

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción 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 del calcio y dantroleno es, por tanto, potencialmente peligrosa.

*Combinaciones que requieren precaución:*

**Antagonistas- $\alpha$ :** Potenciación del efecto hipotensor.

El tratamiento simultáneo con antagonistas- $\alpha$  puede producir hipotensión.

La combinación de diltiazem y un antagonista- $\alpha$  solamente puede considerarse cuando se realice una monitorización estricta de la presión arterial.

**$\beta$ -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-H<sub>2</sub>** (cimetidina y ranitidina): Elevación de las concentraciones plasmáticas de diltiazem.

**Simvastatina y otras estatinas:** La administración oral de Diltiazem puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados exclusivamente por el CYP 3A4. Este tipo de interacción se ha observado con algunas estatinas como simvastatina y lovastatina.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

**Lactancia:** Debe evitarse la lactancia durante el tratamiento con diltiazem, ya que este fármaco se excreta por la leche materna.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hasta el momento no se ha registrado ninguno.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia (frecuentes  $\geq 1\%$  y  $<10\%$ ; poco frecuentes  $\geq 0.1\%$  y  $<1\%$ ; raras  $\geq 0.01\%$  y  $<0.1\%$ ; muy raras  $<0.01\%$ ) y según la clasificación de órganos y sistemas.

##### **Trastornos cardíacos:**

*Frecuentes:* bradicardia

*Poco frecuentes:* palpitaciones

*Raras:* Bloqueo sino-atrial y bloqueo atrioventricular, Insuficiencia cardiaca congestiva.

##### **Trastornos vasculares:**

*Frecuentes:* manifestaciones de indole vasodilatador (rubor, edema de miembros inferiores)

*Poco frecuentes:* hipotensión ortostática

##### **Trastornos gastrointestinales:**

*Frecuentes:* náuseas

*Poco frecuentes:* dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Poco frecuentes:* eritema simple, urticaria u ocasionalmente eritema descamativo, con o sin fiebre, fotosensibilidad que desaparecen al suspender el tratamiento

*Raras:* eritema multiforme y/o dermatitis exfoliativa y dermatitis pustular exantemática generalizada aguda.

### **Trastornos hepato biliares**

*Raras:* elevaciones moderadas de las transaminasas hepáticas, que siempre son aisladas y transitorias y aparecen durante el período inicial del tratamiento. Excepcionalmente, se han registrado algunos casos de hepatitis clínica.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

*Frecuentes:* dolor de cabeza, mareo, vértigo, astenia/fatiga

*Raras:* hiperpalsia gingival, síntomas extrapiramidales y ginecomastia.

## **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**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes de canales de calcio: derivados de benzotiazepina

Código ATC: C08DB

Antagonista de calcio, fármaco antianginoso y antihipertensor.

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 dependiente del voltaje. 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 introducir 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 del calcio, diltiazem disminuye el desarrollo de calcinosis arteriales en la rata tratada con dosis elevadas de Vit. D<sub>3</sub> o dihidrotaquisterol.

Los dos principales metabolitos activos circulantes (desacetil diltiazem y N-monodesmetil 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 el funcionamiento 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 mantiene inalterado o aumenta.

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-monodesmetil 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.

### **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**

Lactosa monohidrato  
Hidroxipropilmetilcelulosa  
Fosfato cálcico dibásico  
Hidroxipropilcelulosa  
Carbopol 934  
Talco  
Estearato magnésico

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

En su envase original, no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase alveolar (blister) de doble lámina de PVC/aluminio conteniendo 60 comprimidos acondicionados individualmente (10 comprimidos por plaqueta).

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

LABORATORIOS ALTER, S.A.  
Mateo Inurria,30  
28036 Madrid

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

62.647

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

Primera autorización: Mayo 1.999

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2013