

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diltiazem ADOH 200 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

Diltiazem ADOH 300 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 200 mg de hidrocloreuro de diltiazem.

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 300 mg de hidrocloreuro de diltiazem.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada

Diltiazem ADOH 200 mg: Cápsulas opacas con un cuerpo y una cabeza de color blanco que contienen gránulos blancos o blanquecinos

Diltiazem ADOH 300 mg: Cápsulas opacas con un cuerpo de color blanco y una cabeza de color verde que contienen gránulos blancos o blanquecinos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión leve a moderada y angina de pecho

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

Diltiazem ADOH 200 y Diltiazem ADOH 300 son cápsulas de liberación prolongada para una dosis diaria. Las cápsulas no se deben masticar y se deben tragar enteras con agua, preferentemente antes o durante las comidas. Los requisitos de dosificación pueden ser distintos para los pacientes con angina de pecho o hipertensión

##### Adultos:

Angina de pecho e hipertensión: La dosis inicial habitual es una cápsula de Diltiazem ADOH 200 una vez al día. Esta dosis se puede aumentar hasta una cápsula de Diltiazem ADOH 300 una vez al día o 2 cápsulas de Diltiazem ADOH 200 al día (400 mg) y, si está clínicamente indicado, se puede optar por una dosis de una cápsula de Diltiazem ADOH 300 más una cápsula de Diltiazem ADOH 200 (500 mg en total).

##### Pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia hepática o renal:

La frecuencia cardíaca debe controlarse y, si desciende por debajo de los 50 latidos por minuto, la dosis no debe aumentarse. Los niveles plasmáticos de diltiazem pueden aumentarse en este grupo de pacientes. Las cápsulas de Diltiazem ADOH deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y hepática (ver sección 4.4).

Se debe considerar la posibilidad de ajustar la dosis con cuidado cuando convenga, ya que la respuesta puede variar en función del paciente.

### Forma de administración

Angina de pecho e hipertensión: la dosis inicial debe ser una cápsula de Diltiazem ADOH 200 al día. Esta dosis se puede aumentar hasta una cápsula de Diltiazem ADOH 300 al día si está clínicamente indicado.

### *Población pediátrica:*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Diltiazem ADOH en niños. Por lo tanto, no se recomienda el uso de diltiazem en niños.

## **4.3 Contraindicaciones**

Síndrome de disfunción sinusal y bloqueo AV de 2.º o 3.º grado en pacientes sin un marcapasos en funcionamiento.

Infarto de miocardio con complicaciones (bradicardia grave [menos de 50 latidos por minuto], hipotensión grave e insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar).

Uso concomitante con infusión de dantroleno (ver sección 4.5).

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

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

Es necesario realizar un seguimiento estricto en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, bradicardia (riesgo de exacerbación) o un bloqueo AV de 1.º grado o intervalo PR prolongado detectado electrocardiográficamente (riesgo de exacerbación y, raramente, de bloqueo completo).

Se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de diltiazem en ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se deben leer atentamente las contraindicaciones y precauciones y llevarse a cabo un seguimiento estricto, especialmente de la frecuencia cardíaca, al principio del tratamiento.

Antes de aplicar anestesia general, debe informarse al anestésico de que el paciente está tomando diltiazem. La depresión de la contractilidad, la conductividad y el automatismo cardíacos, así como la dilatación vascular asociada a anestésicos, pueden potenciarse mediante bloqueadores de los canales de calcio.

El tratamiento con diltiazem puede estar asociado a cambios de humor, incluyendo depresión. Es importante reconocer precozmente los síntomas relevantes, especialmente en los pacientes predispuestos. En estos casos, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Diltiazem tiene un efecto inhibitorio en la motilidad intestinal. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar una obstrucción intestinal.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### COMBINACIONES CONTRAINDICADAS POR MOTIVOS DE SEGURIDAD

#### Dantroleno (infusión)

Se ha observado fibrilación ventricular mortal en animales cuando se ha administrado verapamilo y dantroleno por vía intravenosa de forma concomitante.

Por tanto, la combinación de un antagonista del calcio y dantroleno es potencialmente peligrosa (ver sección 4.3).

#### Nifedipino

La combinación de diltiazem con nifedipino puede causar un aumento considerable de las concentraciones plasmáticas de nifedipino, debido a la inhibición del metabolismo de nifedipino por diltiazem.

#### Derivados del ergot (ergotamina, dihidroergotamina)

Diltiazem puede hacer aumentar las concentraciones plasmáticas de alcaloides del cornezuelo

(ergotamina y dihidroergotamina) y causar ergotismo.

#### Cisaprida

Aumento del riesgo de arritmia ventricular, en particular torsades de pointes.

#### Sertindol

Aumento del riesgo de arritmia ventricular, en particular torsades de pointes.

#### Pimozida

Aumento del riesgo de arritmia ventricular, en particular torsades de pointes.

### COMBINACIÓN NO RECOMENDADA

#### Ivabradina

Debido a la inhibición de su metabolismo por diltiazem, la exposición plasmática a ivabradina puede aumentar significativamente (aumento doble o triple de su AUC) y a la vez aumentar sus efectos adversos, especialmente los acontecimientos cardíacos, independientemente de las propiedades bradicardizantes de cada fármaco. Si es necesario, esta combinación se puede utilizar bajo una estricta supervisión clínica.

### COMBINACIÓN QUE REQUIERE PRECAUCIÓN:

#### Antagonistas alfa

Aumento de los efectos antihipertensivos. El tratamiento concomitante con antagonistas alfa puede producir o agravar la hipotensión. La combinación de diltiazem con un antagonista alfa solo se debe considerar con un estricto control de la presión arterial.

#### Betabloqueantes

Posibilidad de trastornos del ritmo (bradicardia pronunciada, paro sinusal), alteraciones de la conducción sinoauricular y auriculoventricular e insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Dicha combinación debe utilizarse bajo estrecha supervisión clínica y electrocardiográfica, especialmente al principio del tratamiento.

#### Amiodarona, digoxina

Aumento del riesgo de bradicardia; estos fármacos deben utilizarse con precaución al combinarlos con diltiazem, especialmente en sujetos ancianos y cuando se empleen dosis altas.

#### Agentes antiarrítmicos (como dronedarona)

Como diltiazem posee propiedades antiarrítmicas, no se recomienda su prescripción concomitante con otros agentes antiarrítmicos (p. ej., dronedarona) debido al riesgo de aparición de efectos adversos cardíacos a causa de un efecto aditivo. Esta combinación solo debe utilizarse bajo estricta supervisión clínica y electrocardiográfica.

#### Derivados del nitrato

Aumento de los efectos hipotensores y desvanecimientos (efectos vasodilatadores aditivos). En todos los pacientes tratados con antagonistas del calcio, la prescripción de derivados del nitrato solamente debe efectuarse incrementando gradualmente las dosis.

#### Inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimús, sirolimús, everolimús)

Aumento de los niveles de inmunosupresores circulantes. Se recomienda reducir la dosis de inmunosupresores, controlar la función renal, analizar los niveles de inmunosupresores circulantes y ajustar la dosis durante el tratamiento combinado y al finalizar el tratamiento.

#### Carbamazepina

Aumento de los niveles de carbamazepina circulante. Se recomienda analizar las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y ajustar la dosis si es necesario.

### Teofilina

Aumento de los niveles de teofilina circulante.

### Antagonistas H<sub>2</sub> (cimetidina y ranitidina)

Aumento de las concentraciones plasmáticas de diltiazem. Los pacientes que estén recibiendo tratamiento con diltiazem deben controlarse estrictamente al iniciar o finalizar el tratamiento con antagonistas H<sub>2</sub>. Es posible que sea necesario ajustar la dosis diaria de diltiazem.

### Rifampicina

Riesgo de disminución de los niveles plasmáticos de diltiazem tras iniciar el tratamiento con rifampicina. Los pacientes deben controlarse estrictamente al iniciar o finalizar el tratamiento con rifampicina.

### Litio

Riesgo de aumento de la neurotoxicidad inducida por litio.

### Medicamentos que inducen torsades de pointes

Medicamentos que producen torsades de pointes como fenotiazinas, bepridil, ciertos macrólidos orales (como eritromicina), terfenadina y antiarrítmicos de clase I y III, metadona, etc.

Aumento del riesgo de arritmia ventricular, en particular torsades de pointes. Esta combinación debe utilizarse bajo estricta supervisión clínica y electrocardiográfica.

### COMBINACIONES QUE DEBEN TENERSE EN CUENTA:

Diltiazem se metaboliza mediante el CYP3A4. Se ha documentado un incremento moderado (menos del doble) de las concentraciones plasmáticas de diltiazem cuando se ha administrado junto con un inhibidor más potente del CYP3A4. Diltiazem es también un inhibidor de la isoforma CYP3A4.

### Estatinas

Diltiazem es un inhibidor del CYP3A4 y se ha comprobado que aumenta significativamente el AUC de algunas estatinas. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de diltiazem con estatinas que se metabolizan mediante el CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, fluvastatina y simvastatina). Es posible que sea necesario ajustar la dosis de estatina (consulte también la información del producto de la estatina correspondiente). Cuando sea posible, se recomienda utilizar una estatina que no se metabolice mediante el CYP3A4 (p. ej., pravastatina) junto con diltiazem; de lo contrario, se deberá controlar estrictamente al paciente por si aparecen signos y síntomas de una posible toxicidad por estatinas.

### Benzodiazepinas (midazolam, triazolam)

Diltiazem aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de midazolam y triazolam y prolonga su semivida. Se debe tener especial cuidado al prescribir benzodiazepinas de acción corta que se metabolizan mediante la vía del CYP3A4 a pacientes que estén tomando diltiazem.

### Corticosteroides (metilprednisolona)

Diltiazem puede aumentar los niveles de metilprednisolona (mediante la inhibición del CYP3A4 y la posible inhibición de la glicoproteína P). El paciente debe controlarse al iniciar el tratamiento con metilprednisolona. Es posible que sea necesario ajustar la dosis de metilprednisolona.

### INFORMACIÓN GENERAL QUE DEBE TENERSE EN CUENTA:

Debido a los posibles efectos aditivos, es necesario actuar con precaución y ajustar la dosis con cuidado en pacientes que reciben diltiazem junto con otros agentes conocidos que afectan a la contractilidad y/o la conducción cardíacas.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo: Existen muy pocos datos sobre el uso de diltiazem en pacientes embarazadas. No

obstante, se ha demostrado que diltiazem posee toxicidad reproductiva en especies animales (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se recomienda el uso de diltiazem durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo eficaz.

**Lactancia:** Diltiazem se excreta a través de la leche materna a bajas concentraciones. Se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con este medicamento. Si el médico considera esencial el uso de diltiazem, se debe buscar un método de alimentación alternativo.

**Fertilidad:** No se observó ningún indicio de disminución de la fertilidad en estudios con animales. Se han notificado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides que pueden impedir la fecundación en algunos pacientes tratados con bloqueadores de canales.

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

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A causa de las reacciones adversas notificadas, como mareos (frecuentes) y malestar (frecuentes), la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada.

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se ordenan por clase de sistema orgánico y frecuencia, a partir de datos de ensayos clínicos con diltiazem, utilizando la convención siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden descendente de gravedad.

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>					Trombocitopenia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Nerviosismo, insomnio		Cambios de humor (incluyendo depresión)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea, mareo			Síndrome extrapiramidal
<i>Trastornos cardíacos</i>		Bloqueo auriculo-ventricular (puede ser de primer, segundo o tercer grado; se puede producir un bloqueo completo de rama), palpitaciones	Bradicardia		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 bucal	Hiperplasia gingival

<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Aumento de las enzimas hepáticas (aumento de AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina)		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, erupción cutánea, eritema multiforme (incluyendo síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), sudoración, dermatitis exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada, ocasionalmente eritema descamativo con o sin
<i>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</i>					Ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Edema periférico	Malestar			

#### 4.9 Sobredosis

##### **Síntomas:**

Los efectos clínicos de una sobredosis aguda pueden incluir hipotensión pronunciada que lleve a un colapso, bradicardia sinusal con o sin disociación isorrítmica y alteraciones de la conducción auriculoventricular.

##### **Tratamiento:**

El tratamiento, bajo supervisión hospitalaria, incluirá lavado gástrico y diuresis osmótica. Las alteraciones de la conducción pueden corregirse mediante la colocación temporal de un marcapasos. Tratamientos correctivos propuestos: infusión de atropina, vasopresores, agentes inotrópicos, glucagón y gluconato de calcio.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: bloqueante de los canales de calcio, código ATC: C08DB01

Antagonista del calcio y agente antihipertensivo.

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.

#### En animales

Diltiazem aumenta el flujo sanguíneo coronario sin causar 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.

Los dos principales metabolitos activos circulantes, deacetil diltiazem y N-monodemetil diltiazem, poseen actividad farmacológica, que corresponde en la angina de pecho a un 10% y un 20%, respectivamente, del compuesto original.

#### En humanos

##### *Propiedades antianginosas*

Diltiazem aumenta el flujo sanguíneo coronario reduciendo la resistencia coronaria. Gracias a su actividad inductora de bradicardia moderada y a la reducción de la resistencia arterial sistémica, diltiazem reduce la carga cardíaca. Electrofisiológicamente, diltiazem provoca una bradicardia moderada en sujetos normales, prolonga marginalmente la conducción intranodal y no tiene ningún efecto en la conducción hisiana e infrahisiana.

##### *Propiedades antihipertensivas*

A nivel vascular, el efecto antagonista del calcio de diltiazem produce vasodilatación arterial moderada y mejora la distensibilidad de las grandes arterias. La vasodilatación provoca una disminución de la presión arterial en el sujeto hipertenso, debido a una menor resistencia periférica, sin producir taquicardia refleja.

Por el contrario, existe una actividad inductora de bradicardia que es más pronunciada en las frecuencias cardíacas elevadas.

Diltiazem reduce el trabajo cardíaco gracias al efecto bradicardizante moderado y la disminución de la resistencia arterial sistémica.

Diltiazem puede ejercer un efecto depresor sobre el nódulo sinusal enfermo. Enlentece la conducción auriculoventricular y, por lo tanto, existe un riesgo de bloqueo AV.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Diltiazem se absorbe bien (90%) en voluntarios sanos tras la administración oral.

La cápsula de liberación prolongada permite que el principio activo se absorba de forma prolongada, lo cual produce concentraciones plasmáticas estables entre las 2 y 14 horas posteriores a la administración de la dosis, período durante el que se alcanzan los niveles plasmáticos máximos.

La biodisponibilidad de la formulación de liberación prolongada de diltiazem relativa a la formulación de liberación inmediata es de aproximadamente el 80%. La semivida plasmática media aparente es de 8 horas.

Diltiazem se une a las proteínas plasmáticas en un 80-85% y se dializa débilmente. Se metaboliza en gran proporción en el hígado.

El principal metabolito circulante, N-monodemetil diltiazem, representa aproximadamente el 35% del diltiazem circulante.

Menos del 5% de diltiazem se excreta inalterado por la orina.

Veinticuatro horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas permanecen, incluso después de administrar una dosis de 200 mg, a un nivel de 50 ng/ml en los pacientes. Durante la administración a largo plazo en cualquier paciente, las concentraciones plasmáticas de diltiazem permanecieron constantes.

Las concentraciones plasmáticas medias en ancianos y pacientes con insuficiencia renal y hepática son más elevadas que en los sujetos jóvenes.

La ingesta de alimentos no afecta de forma significativa a la cinética de la formulación de liberación prolongada de diltiazem, pero cuando se administra con los alimentos, se observa una mayor absorción durante las primeras horas posteriores a la administración de la dosis.

Diltiazem y sus metabolitos se dializan débilmente.

Se ha demostrado que las formulaciones de una sola dosis diaria de diltiazem presentan perfiles farmacocinéticos diferentes y, por lo tanto, no se recomienda intercambiar las distintas marcas.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han llevado a cabo estudios reproductivos en ratones, ratas y conejos. La administración de dosis orales entre 4 y 6 veces (en función de la especie) el límite superior del intervalo de dosificación óptimo en ensayos clínicos (480 mg q.d. o 8 mg/kg q.d. para un paciente de 60 kg) causó la muerte embrionaria y fetal. Estos estudios revelaron anomalías fetales, en concreto, del esqueleto. También se observaron reducciones en el peso de las crías, la supervivencia de las crías, así como un aumento de la duración del parto y un aumento de la incidencia de mortinatalidad.

Los estudios de toxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad con dosis única o dosis repetidas no revelan ningún peligro especial para los humanos, aparte de los ya mencionados en otras secciones de la ficha técnica.

No se observó ningún indicio de disminución de la fertilidad.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Diltiazem ADOH 200:

Povidona,

Talco,

Etilcelulosa,

Ácido esteárico.

*Cuerpo de la cápsula:*

*Gelatina,*

*Dióxido de titanio (E171).*

Diltiazem ADOH 300:

Povidona,

Talco,



Etilcelulosa,  
Ácido esteárico.

*Cuerpo de la cápsula:*

*Gelatina,*

*Dióxido de titanio (E171),*

*Carmín de índigo (E132),*

*Amarillo de quinoleína (E104)*

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede

## **6.3 Periodo de validez**

2 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

7 o 28 cápsulas en un blíster dentro de una bolsa de aluminio, PVC o PVDC.

## **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**

ADOH B.V.  
Godfried Bomansstraat 31  
6543 JA Nijmegen  
Países Bajos

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

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

Marzo 2014

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

Junio 2012