

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lacerol Retard 180 mg cápsulas duras de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Lacerol Retard 180 mg contiene 180 mg de diltiazem (como diltiazem clorhidrato).
Excipiente con efecto conocido: 36,53 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada

Cápsulas de gelatina duras con tapa marrón claro opaco y cuerpo transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la angina de pecho

Tratamiento de la hipertensión arterial

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Uso en adultos

Angina de pecho:

La dosis inicial usual es de 90 mg dos veces al día. Si es preciso puede aumentarse gradualmente la dosis hasta 120 mg dos veces al día, ó a 180 mg dos veces al día.

Hipertensión arterial:

La dosis inicial es de 120-180 mg al día. Aunque cada paciente puede responder a una dosis diferente, el rango de dosis de mantenimiento habitual se encuentra entre 180 mg y 360 mg al día.

Uso en pacientes de edad avanzada , pacientes con insuficiencia renal y pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes de edad avanzada y pacientes con alteraciones de la función renal o hepática, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución. Puesto que diltiazem se metaboliza fundamentalmente a nivel hepático, en caso de alteración de la función hepática podría producirse un aumento de los niveles plasmáticos de diltiazem, por lo que deberá ajustarse la posología de acuerdo al grado funcional hepático.

Uso en niños

Puesto que no se ha establecido la eficacia y seguridad de uso de diltiazem en niños, Lacerol Retard 180 mg no debe utilizarse en esta población.

Forma de administración

Se debe tomar por vía oral. Las cápsulas deben tomarse enteras con ayuda de un poco de agua. La dosis puede tomarse con o sin comida, ya que la presencia de alimentos no altera la absorción del fármaco.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Shock.
- Infarto agudo de miocardio complicado (bradicardia, hipotensión grave, insuficiencia ventricular izquierda).
- Enfermedad del nodo sinusal y bloqueo aurículo-ventricular de segundo y tercer grado excepto en presencia de un marcapasos ventricular en funcionamiento.
- Bradicardia sintomática (habitualmente asociada a un ritmo cardíaco < 40 latidos/minuto)
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Insuficiencia cardíaca congestiva con edema pulmonar o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%.
- Combinación con dantroleno (infusión) debido al riesgo de fibrilación ventricular (ver sección 4.5).
- Combinación con ivabradina (ver sección 4.5).
- Uso concomitante con lomitapida (ver sección 4.5).
- Fibrilación auricular/flutter y presencia simultánea de un síndrome de WPW (Wolf-Parkinson-White).
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar
- 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 los distintos medicamentos con diltiazem de liberación inmediata o prolongada (retard), no se recomienda la sustitución de uno por otro salvo expresa recomendación del médico prescriptor.

- **Conducción cardíaca:** diltiazem prolonga los periodos refractarios del nodo A-V 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 A-V de segundo o tercer grado. El uso concomitante de betabloqueantes o digitálicos puede dar lugar a efectos aditivos sobre la conducción cardíaca (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.

Es necesaria una estrecha monitorización de los pacientes con función ventricular izquierda reducida, bradicardia (riesgo de exacerbaciones) o con bloqueo auriculoventricular de primer grado detectado en el ECG (riesgo de exacerbación y raramente 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.

- ***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 alteraciones sugestivas de daño hepático agudo. Estas reacciones habitualmente han sido reversibles al interrumpir el tratamiento.
- ***Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática:*** En pacientes de avanzada edad y pacientes con alteraciones de la función renal o hepática se utilizará con cuidado puesto que el diltiazem se metaboliza en el hígado y se elimina por el riñón. Se recomienda vigilar periódicamente la función hepática y renal durante los tratamientos prolongados.
- ***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 la 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 otros fármacos administrados durante periodos 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.).

Los bloqueantes de los canales del calcio, como diltiazem, pueden asociarse con cambios de estado de ánimo, incluyendo depresión.

Como otros antagonistas de los canales del calcio, diltiazem tiene un efecto inhibitorio sobre la motilidad intestinal. Por tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes que tengan riesgo de desarrollar obstrucción intestinal.

Es necesario un control riguroso en pacientes con diabetes mellitus latente o manifiesta por el posible aumento de glucosa en sangre.

No se considera seguro en pacientes con porfiria aguda.

Advertencias sobre excipientes:

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

Población pediátrica

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a los potenciales efectos aditivos, el empleo de diltiazem de forma concomitante con otros fármacos que posean una 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 polimedificados.

Combinación contraindicada por razones de seguridad:

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 cardíaca, por lo que está contraindicada la administración conjunta de dantroleno y diltiazem (ver sección 4.3).

Ivabradina: El uso concomitante con ivabradina está contraindicado debido al efecto adicional de reducción de la frecuencia cardíaca de diltiazem sobre 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).

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, midazolam, fenitoína, ciclosporina, sirolimús, metilprednisolona, simvastatina y lovastatina, así como notificaciones de casos de interacción con fenitoína, 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 de 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 ($p < 0,05$).
- **Amiodarona, digitalicos:** 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 infra-digitalización.

Dado que diltiazem tiene propiedades antiarrítmicas, no se recomienda el uso concomitante con otros antiarrítmicos (riesgo aditivo de sufrir un aumento de los efectos adversos cardíacos). Esta combinación solo debe utilizarse bajo una estrecha monitorización clínica y del ECG.

- ***Inmunosupresores (ciclosporina, sirolimús):*** 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 sirolimús cuando ambos fármacos se administraron de manera concomitante. Por lo tanto, diltiazem puede reducir la dosis de ciclosporina o sirolimús 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.
- ***Benzodiazepinas (midazolam, triazolam):*** diltiazem aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de midazolam y triazolam y prolonga su semivida. Debe tenerse especial precaución cuando se prescriben benzodiazepinas de acción corta metabolizadas por el CYP3A4 en pacientes que reciben 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 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.

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 inhibe 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 cardíaca***: cuando diltiazem sea administrado concomitantemente con otros fármacos que puedan afectar la conducción (p.ej. betabloqueantes, amiodarona) y/o contractilidad cardíaca, 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.

El tratamiento concomitante con alfa-bloqueantes puede producir o agravar la hipotensión. La combinación de diltiazem con alfa-bloqueantes solo debe ser considerada bajo una estrecha vigilancia de la presión arterial.

El tratamiento concomitante con beta-bloqueantes puede producir trastornos del ritmo (marcada bradicardia, pausa sinusal), alteraciones de la conducción sinoauricular y aurículoventricular e insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Esta combinación solo debe utilizarse bajo cuidadoso control médico y monitorizando el ECG, especialmente al inicio del tratamiento.

- ***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 cardíacos. 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.

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 que su empleo está contraindicado en el embarazo y en mujeres fértiles que no tomen medidas anticonceptivas adecuadas. Si una paciente 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 la madre, 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 del 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 (conducir vehículos, manejar maquinaria peligrosa, etc.) hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.

4.8. Reacciones adversas

Se utiliza la siguiente clasificación CIOMS de frecuencias, cuando es aplicable: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($\leq 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<i>Muy frecuente:</i> edema periférico. <i>Frecuente:</i> edema, astenia, malestar general. <i>Poco frecuente:</i> sed. <i>No conocida:</i> fiebre, alteración de la marcha
<u>Trastornos vasculares</u>	<i>Frecuente:</i> rubefacción. <i>Poco frecuente:</i> hipotensión ortostática, hipotensión <i>No conocida:</i> vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica), palidez.
<u>Trastornos cardiacos</u>	<i>Frecuente:</i> bloqueo A-V de primer, segundo o tercer grado, palpitaciones, bradicardia. <i>Poco frecuente:</i> angina, arritmias, taquicardia, extrasístoles ventriculares, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotonía del músculo cardiaco, bloqueo sinoauricular, , <i>No conocida:</i> parada sinusal, asistolia, flutter auricular, taquicardia ventricular, fibrilacion ventricular,
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<i>Frecuente:</i> náuseas, estreñimiento, dispepsia,

	<p>dolor gástrico.</p> <p><i>Poco frecuente:</i> anorexia, ardor, diarrea, disgeusia, vómitos, sequedad de boca.</p> <p><i>No conocida:</i> hiperplasia gingival, anomalía de los dientes, ileo paralítico.</p>
<u>Exploraciones complementarias</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> elevaciones ligeras de la fosfatasa alcalina, GOT, GPT, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y LDH (ver sección 4.4.), elevación de la CPK, elevación de la bilirrubina, peso aumentado.</p> <p><i>Raras:</i> cambios en el electrocardiograma, aumento del tiempo de hemorragia.</p>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<p><i>Frecuente:</i> erupciones cutáneas, eritema.</p> <p><i>Poco frecuente:</i> petequias, prurito, exantema, fotosensibilidad (incluyendo queratosis liquenoide en las zonas de la piel expuestas al sol), urticaria, eritema multiforme,</p> <p><i>Raras:</i> necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson, dermatitis pustular exantematosa generalizada aguda.</p> <p><i>No conocida:</i> edema angioneurótico, sudoración, pustulosis aguda exantematosa generalizada. dermatitis exfoliativa, eritema descamativo con o sin fiebre, púrpura, hipertrofia cutánea, síndrome tipo lupus</p>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<p><i>Frecuente:</i> dolor de cabeza, mareos.</p> <p><i>Poco frecuente:</i> parestesias, somnolencia, temblor, vértigo, trastornos extrapiramidales.</p> <p><i>No conocida:</i> amnesia, síncope, mioclonos, hipertonía, síndrome extrapiramidal.</p>
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> acúfenos.</p>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> depresión, trastornos de los sueños, alucinaciones y alteraciones en la personalidad, nerviosismo, insomnio</p> <p><i>No conocida:</i> cambios de humor, estado confusional.</p>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> hiperglucemia (en pacientes que también sufrían de diabetes mellitus).</p> <p><i>No conocida:</i> apetito disminuido, gota.</p>
<u>Trastornos oculares</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> ambliopía, irritación ocular.</p> <p><i>No conocidos:</i> vision borrosa, retinopatía</p>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<p><i>Frecuente:</i> hinchazón articular.</p> <p><i>Poco frecuente:</i> dolor osteoarticular.</p> <p><i>No conocida:</i> mialgia, dolor musculoesquelético, bursitis.</p>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> nicturia, poliuria.</p> <p><i>No conocida:</i> cistitis, nefrolitiasis</p>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> linfadenopatía y eosinofilia.</p> <p><i>No conocida:</i> Trombocitopenia, anemia hemolítica</p>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<p><i>Poco frecuente:</i> disnea, epistaxis, congestión nasal.</p> <p><i>No conocida:</i> aumento de la tos, rinitis,</p>

	sinusitis, faringitis, bronquitis
<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>	<i>Poco frecuente:</i> alteraciones de la función sexual. <i>Raras:</i> ginecomastia, dismenorrea, vaginitis, enfermedad de la próstata.
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	<i>Poco frecuente:</i> elevación de las enzimas hepáticas (aumento de AST, ALT, LDH, ALP). <i>No conocida:</i> hepatitis, enfermedad hepática granulomatosa.

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 y leucopenia.

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

Existen pocos datos acerca de la sobredosificación con diltiazem. Dosis de 300 mg de diltiazem por vía oral han sido bien toleradas en voluntarios sanos. Para aquellos pacientes en los que se sospecha una sobredosis, se recomienda que deberían estar en observación en una unidad de cuidados intensivos coronarios con el equipo adecuado para el tratamiento de cualquier hipotensión y alteraciones circulatorias que puedan ocurrir.

La mayoría de los pacientes con una sobredosificación de diltiazem padecen una hipotensión durante las 8 horas posteriores a la ingesta, con bradicardia y bloqueo A-V de primer hasta tercer grado, pudiendo producirse un paro cardíaco. Una complicación reconocida también es la hiperglucemia. La vida media de eliminación de diltiazem después de una sobredosificación se estima aproximadamente alrededor de 5,5 - 10,2 horas. 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.

Los signos y síntomas de sobredosis deben solucionarse de la siguiente manera:

Los efectos clínicos de la 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 auriculoventricular y paro cardíaco.

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.

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 (código ATC: C08DB).

Al inhibir la entrada del calcio en las células, el diltiazem inhibe la contracción del músculo liso vascular y cardíaco, dilatando así las principales arterias coronarias y sistémicas. La dilatación de estas últimas da lugar a una disminución de la resistencia periférica total, una disminución de la presión arterial, una reducción de la postcarga cardíaca y, a dosis altas, un aumento del índice cardíaco. Generalmente la disminución de la resistencia periférica se alcanza sin taquicardia ni disminución ortostática de la presión arterial. La reducción de la postcarga, en reposo y en ejercicio, y la consiguiente reducción del consumo de oxígeno del miocardio explican la utilidad del diltiazem en los pacientes con angina crónica estable. El diltiazem reduce la hipertrofia del ventrículo izquierdo de la hipertensión.

El diltiazem suele reducir ligeramente la frecuencia cardíaca en reposo, especialmente en casos de síndrome del seno enfermo, enlentece la conducción en el nódulo AV y prolonga el período refractario, lo que se traduce en alargamiento PR en el ECG. En clínica, es raro observar efectos inotrópicos negativos aunque en pacientes con función ventricular alterada se ha comunicado agravación de la insuficiencia cardíaca.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se trata de un calcioantagonista que se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso en el hígado del que resultan metabolitos activos e inactivos por desacetilación y O- y N-desmetilación oxidativa. La excreción es fundamentalmente fecal y en menor grado urinaria.

Al administrar de 180 mg a 300 mg de diltiazem 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. La semivida de eliminación es de 6 a 8 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda: La DL₅₀ del clorhidrato de diltiazem en ratones es de 415-740 mg/kg y en ratas 560-810 mg/kg por vía oral. En perros la DL₅₀ es superior a 50 mg/kg.

Efectos sobre el hígado: En ratas que recibieron dosis orales superiores o iguales a 125 mg/kg se observaron cambios histológicos hepáticos, pero los cambios fueron reversibles después de la suspensión del tratamiento. Las dosis de 20 mg/kg en perros produjeron efectos hepáticos. Sin embargo, los efectos revirtieron aún cuando se continuó con la administración del fármaco.

Mutagenicidad y carcinogenicidad: Estudios en bacterias in vitro no han mostrado ningún tipo de mutagenicidad. En ratas y ratones que recibieron diltiazem a dosis de hasta 100 ó 30 mg/kg/día durante 24 ó 21 meses respectivamente, no se observó carcinogenicidad.

Efectos sobre la reproducción: Durante los estudios de reproducción, diltiazem ha producido anomalías esqueléticas y reducción del peso de las crías y de las tasas de supervivencia en ratones, ratas y conejos, a

dosis de 5 a 10 veces la usada en humanos, y también un incremento de la incidencia de fetos muertos a dosis de 20 veces la dosis humana.

Los estudios de reproducción en ratas, macho y hembra, con diltiazem a dosis de hasta 100 mg/kg/día no han revelado deterioro de la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula: sacarosa, almidón de maíz, polivinilpirrolidona (E1201), laurilsulfato sódico, alcohol cetílico, etilcelulosa (E462), dibutil sebacato, talco (E553b).

Composición de la cápsula: gelatina, eritrosina, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, índigo carmín y dióxido de titanio (E171).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No procede.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (Aluminio/PVC), acondicionados en estuches de cartón 60 cápsulas.

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

LACER, S.A. – Boters, 5
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.007

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

Fecha de la primera autorización: Noviembre 1994

Fecha de renovación de la autorización: Noviembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2023