

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diltiazem Retard Stada 200 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG.
Diltiazem Retard Stada 300 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de liberación prolongada de 200 mg contiene 200 mg del principio activo hidrocloreto de diltiazem.

Cada cápsula de liberación prolongada de 300 mg contiene 300 mg del principio activo hidrocloreto de diltiazem.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

Las cápsulas duras de Diltiazem Retard Stada 200 mg (tamaño “1”) tienen tapa y cuerpo blanco opaco y contienen una combinación de pellets (gránulos) de color blanco a blanquecino.

Las cápsulas duras de Diltiazem Retard Stada 300 mg (tamaño “0”) tienen tapa verde opaco y cuerpo blanco y contienen una combinación de pellets (gránulos) de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Angina de pecho estable. Hipertensión de leve a moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis de inicio es de una cápsula de 200 mg al día. Esta dosis puede aumentarse hasta una cápsula de 300 mg al día en función de la respuesta clínica.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con alteración de la función renal o hepática

La dosis de inicio es de una cápsula de 200 mg al día.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Diltiazem Retard Stada en niños. No se recomienda el uso de diltiazem en niños.

Forma de administración

Las cápsulas pueden ingerirse en cualquier momento del día, aunque siempre aproximadamente a la misma hora, preferiblemente antes o durante una comida. No masticar, tragar las cápsulas enteras con un poco de líquido.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Síndrome de disfunción sinusal excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.

- Bloqueo auriculo-ventricular de segundo o tercer grado excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bradicardia severa (inferior a 40 lpm).
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- Hipotensión sistólica por cualquier causa (< 90 mmHg).
- Infarto de miocardio con complicaciones (p. ej.: bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca, disminución de la función ventricular izquierda).
- Combinación con perfusión de dantroleno (ver sección 4.5.).
- Combinación con ivabradina (ver sección 4.5).
- Uso concomitante con lomitapida (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es necesario un estrecho seguimiento en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, bradicardia (riesgo de agravamiento) o con bloqueo auriculoventricular de primer grado detectado mediante electrocardiograma (riesgo de agravamiento y raramente de bloqueo completo).

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

Es necesaria la estricta monitorización cuando se toma diltiazem de forma concomitante con digoxina. Por lo tanto se recomienda medir los niveles de digoxina al iniciar, modificar o interrumpir el tratamiento con diltiazem (ver sección 4.5).

Las concentraciones plasmáticas de diltiazem pueden aumentar en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Las contraindicaciones y precauciones deben ser cuidadosamente observadas y debe llevarse a cabo una monitorización estricta al comienzo del tratamiento, particularmente de la frecuencia cardíaca.

Antes de la anestesia general, debe informarse al anestesista de que el paciente está siendo tratado con diltiazem. Los efectos negativos de la anestesia sobre la depresión de la contractilidad, tiempo de conducción y frecuencia cardíaca, así como la vasodilatación asociada a anestésicos, pueden ser potenciados por los antagonistas del calcio.

Los antagonistas del calcio, como diltiazem pueden estar asociados con cambios de humor, incluyendo depresión.

En pacientes con diabetes mellitus (latente), es necesario un control estricto en vista a un posible incremento de los niveles de glucosa en sangre.

Al igual que ocurre con otros antagonistas del calcio, diltiazem tiene un efecto inhibitorio sobre la motilidad intestinal. Por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar una obstrucción intestinal. Residuos procedentes de las cápsulas de liberación prolongada pueden pasar a las deposiciones del paciente. Sin embargo, este hallazgo no tiene relevancia clínica.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos contraindicados

- *Dantroleno (infusión)*: Con la administración intravenosa concomitante de verapamilo y dantroleno se observó regularmente en animales fibrilación ventricular mortal. La combinación de un antagonista del calcio y dantroleno es, por lo tanto, potencialmente peligrosa (ver sección 4.3).
- *Ivabradina*: Tanto diltiazem como ivabradina son sustancias que disminuyen el ritmo cardíaco. El uso concomitante con ivabradina está contraindicado debido al efecto de descenso adicional del ritmo cardíaco de diltiazem con ivabradina. Diltiazem aumenta la exposición a ivabradina (el AUC aumentó

de 2 a 3 veces) debido a la inhibición del CYP 3A4. Ello puede conllevar a una exarcebación de la reducción del ritmo cardíaco del paciente (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).

Medicamentos que requieren precaución

- *Litio*: El uso concomitante de diltiazem y litio está asociado con un riesgo de aumento de la neurotoxicidad inducida por litio.
- *Nitrato-derivados*: El uso concomitante de diltiazem y nitrato-derivados puede conducir a un aumento en los efectos hipotensores, debilidad y adición de los efectos vasodilatadores. En todos los pacientes tratados con antagonistas del calcio, los derivados de nitrato podrán prescribirse únicamente con un aumento gradual de la dosis.
- *Teofilina*: Elevación de los niveles de teofilina circulante.
- *Antagonistas alfa*: Potenciación del efecto antihipertensor. El tratamiento concomitante con bloqueante alfa puede inducir o agravar la hipotensión. El uso concomitante de diltiazem y un bloqueante alfa solamente puede considerarse cuando se realice una monitorización estricta de la presión arterial.
- *Amiodarona, digoxina*: Incremento del riesgo de bradicardia. Se requiere precaución el uso concomitante de diltiazem, particularmente en pacientes de edad avanzada y en los casos en que se empleen dosis altas. Los niveles de digoxina en sangre pueden aumentar durante el uso concomitante de diltiazem debido a una posible reducción del aclaramiento (extra) renal. Por ello se recomienda medir los niveles de digoxina al iniciar, modificar o interrumpir el tratamiento con diltiazem.
- *Beta bloqueantes*: Posibilidad de aparición de trastornos del ritmo (bradicardia severa, paro sinusal), alteraciones de la conducción sino-auricular y aurículo-ventricular e insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Diltiazem puede combinarse con beta bloqueantes solo bajo estricta monitorización clínica y del ECG, especialmente al comienzo del tratamiento.
- *Otros agentes antiarrítmicos*: Debido a que diltiazem posee propiedades antiarrítmicas, su uso concomitante con otros agentes antiarrítmicos (quinidina, disopiramida, lidocaína y derivados) no está recomendado (riesgo aditivo de efectos adversos cardíacos). Diltiazem, por tanto, solo se utilizará de manera concomitante con otros agentes antiarrítmicos bajo un estricto control clínico y del ECG.
- *Carbamazepina*: Elevación de los niveles de carbamazepina circulante. Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina deben determinarse y ajustar la dosis si fuera necesario.
- *Rifampicina*: Los niveles de diltiazem pueden disminuirse en pacientes en tratamiento con rifampicina en combinación con diltiazem. (Los niveles de diltiazem pueden aumentar cuando se interrumpe el uso concomitante de rifampicina). El paciente debe ser cuidadosamente monitorizado al iniciar o discontinuar el tratamiento con rifampicina.
- *Antagonistas-H2 (cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina)*: Se ha observado un aumento en los niveles plasmáticos de diltiazem en pacientes con tratamiento con antagonistas-H2 en combinación con diltiazem. Los pacientes en tratamiento con diltiazem deben ser cuidadosamente monitorizados al iniciar o en la interrumpir el tratamiento con antagonistas-H2. Puede ser necesario ajustar diariamente la dosis de diltiazem.
- *Ciclosporina*: Elevación de los niveles de ciclosporina circulante. La dosis de ciclosporina debe reducirse, deben determinarse los niveles de ciclosporina y debe monitorizarse la función renal durante el uso concomitante con ciclosporina. La dosis debe ajustarse durante el tratamiento en combinación y tras su interrupción.
- *Fenitoína*: cuando se administra conjuntamente fenitoína, diltiazem, puede aumentar la concentración plasmática de la fenitoína. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de fenitoína.
- *Medio de contraste de rayos X*: los pacientes tratados con diltiazem pueden ver incrementados los efectos cardiovasculares, como la hipotensión, cuando se les administra un bolo intravenoso de un medio de contraste iónico para rayos X. Se requiere especial precaución en aquellos pacientes que reciban concomitantemente diltiazem y un medio de contraste para rayos X.
- *Anestésicos*: La disminución de la contractilidad cardíaca, la conducción y automaticidad y la vasodilatación que se observan con los anestésicos pueden ser reforzadas por los antagonistas del calcio. Cuando se utilizan concomitantemente anestésicos halógenos con diltiazem, la dosis de

diltiazem debe ajustarse de acuerdo con la respuesta hemodinámica. Se puede observar una reducción en la tasa de decurarización en pacientes tratados concomitantemente con diltiazem y curare durante la anestesia. El uso concomitante de nitratos durante la anestesia puede reforzar el efecto hipotensor del diltiazem (ver sección 4.4).

Información general a tener en cuenta:

- Debido a los posibles efectos aditivos, la dosis se debe ajustar cuidadosamente y con especial precaución en pacientes en tratamiento con diltiazem en combinación con otros medicamentos que puedan afectar a la contractilidad y/o conducción cardíaca.
- Diltiazem es metabolizado por el CYP3A4. Se ha documentado un incremento moderado (menos del doble) de las concentraciones plasmáticas de diltiazem cuando se administró junto con un inhibidor más potente del CYP3A4 (como indinavir, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona y voriconazol).
- El uso concomitante con zumo de pomelo puede también resultar en un aumento del nivel de diltiazem en sangre (1.2 veces mayor) debido a la inhibición del CYP3A4. El zumo de pomelo es un inhibidor moderado del CYP3A4 si no se consume más de tres vasos de zumo al día. Si es necesario el zumo de pomelo debe evitarse en caso de sospecha de interacción.
- Diltiazem es también un inhibidor de la isoenzima CYP3A4. La administración junto con otros sustratos del CYP3A4 puede dar como resultado un incremento de las concentraciones plasmáticas de cualquiera de los medicamentos co-administrados. La administración de diltiazem junto con un inductor del CYP3A4 (como la hierba de San Juan) puede dar como resultado un descenso en las concentraciones plasmáticas de diltiazem.
- *Benzodicepinas (midazolam, triazolam)*: Diltiazem incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de midazolam y triazolam y prolonga su semivida plasmática. Se debe tener especial cuidado al prescribir benzodicepinas de acción corta que se metabolizan por la ruta CYP3A4 a pacientes que estén tomando diltiazem.
- *Corticosteroides (metilprednisolona)*: Inhibición del metabolismo de la metilprednisolona (CYP3A4) e inhibición de la glicoproteína P. El paciente debe ser monitorizado al iniciar un tratamiento con metilprednisolona. Podría ser necesario ajustar la dosis de metilprednisolona.

Estatinas: Diltiazem es un inhibidor del CYP3A4 y aumenta significativamente el AUC de algunas estatinas. El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis puede incrementarse con el uso concomitante de diltiazem y estatinas que se metabolizan por el CYP3A4. Cuando sea posible se debe utilizar una estatina que no se metabolice por el CYP3A4. Si no es posible, será necesario monitorizar estrechamente la aparición de signos y síntomas de toxicidad por estatinas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay pocos datos sobre el uso de diltiazem en pacientes embarazadas. Los estudios en animales se han demostrado toxicidad reproductiva (rata, ratón, conejo). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Diltiazem Retard Stada durante el embarazo, así como en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo.

Lactancia

Diltiazem se excreta en la leche materna a bajas concentraciones. Se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con este fármaco. Si el médico considera esencial el uso de diltiazem, debe instaurarse un método de alimentación alternativo para el bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en las reacciones adversas comunicadas como por ejemplo mareo (frecuente), malestar (frecuente), la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría estar alterada. No obstante, no se ha llevado a cabo ningún estudio al respecto.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas pueden aparecer con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), 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.

Sistema/órgano clase	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>					<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>					<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			<ul style="list-style-type: none"> • Nerviosismo • Insomnio 		<ul style="list-style-type: none"> • Cambios de humor (incluyendo depresión)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Mareo • Cefalea 	<ul style="list-style-type: none"> • Síncope 		<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome extrapiramidal
<i>Trastornos cardiacos</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo aurículo-ventricular (que puede ser de primer, segundo o tercer grado; puede producirse un bloqueo completo de rama). • Palpitaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia 		<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo sinoauricular. • insuficiencia cardíaca congestiva. • paro sinusal • paro cardíaco (asístole)
<i>Trastornos vasculares</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Enrojecimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión ortostática 		<ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Estreñimiento • Dispepsia • Dolor gástrico • Náuseas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vómitos • Diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> • Sequedad de boca 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia gingival
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de los niveles de las enzimas hepáticas (AST, ALT, LDH, ALP) 		<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Eritema 		<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Fotosensibilidad (incluyendo queratosis liquenoide en piel expuesta al sol) • Edema angioneurótico • Erupción • Eritema multiforme (incluyendo Síndrome de Steven-Johnson's y necrólisis epidérmica tóxica), • Sudoración • Dermatitis exfoliativa • Pustulosis aguda exantematosa generalizada • Ocasionalmente eritema descamativo con o sin fiebre • Síndrome tipo lupus
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>					<ul style="list-style-type: none"> • Ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Edema periférico 	<ul style="list-style-type: none"> • Malestar • Astenia/cansancio 			

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

Los efectos clínicos de una sobredosis aguda pueden implicar hipotensión pronunciada pudiendo llegar al colapso y lesión renal aguda, bradicardia sinusal con o sin disociación isorrítmica, paro sinusal, trastornos de la conducción aurículo-ventricular y paro cardíaco.

El tratamiento debe ser proporcionado en un entorno hospitalario: lavado gástrico y/o diuresis osmótica. Los trastornos de la conducción podrían ser controlados mediante la colocación de un marcapasos temporal (ritmo).

Tratamientos correctores propuestos: atropina, vasopresores, agentes inotrópicos, glucagón y gluconato de calcio en perfusión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas del calcio, agentes antianginosos y antihipertensivos. Diltiazem es un derivado de la benzotiazepina.
Código ATC: C08DB01.

Diltiazem inhibe el transporte de los iones de calcio en los canales lentos durante la despolarización de las células de la membrana. Este efecto ocurre en las células del miocardio y el músculo liso de las arterias coronarias y periféricas. Como consecuencia, diltiazem aumenta el flujo en las arterias coronarias y disminuye la resistencia arterial periférica. Este mecanismo contribuye a aumentar el suministro de oxígeno en el miocardio.

Diltiazem ensancha los vasos y mejora la circulación arterial. Este ensanchamiento de los vasos en los pacientes hipertensos provoca una reducción de la presión arterial debido a la reducción de la resistencia arterial periférica, sin causar una taquicardia refleja. Sin embargo se ha observado una leve reducción de la frecuencia cardíaca. La irrigación de los órganos internos, en particular del riñón así como la circulación coronaria se mantiene inalterada o aumenta.

Tras la administración aguda se observa un ligero efecto de disminución del sodio. Diltiazem no estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) durante el tratamiento prolongado. Diltiazem no produce retención de agua ni de sales, como se evidenció por la ausencia de variaciones en el peso corporal y en el balance hidroelectrolítico del plasma.

Durante el tratamiento de hipertensión con diltiazem también se reduce la proteinuria.

Diltiazem reduce la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con hipertensión. Tiene un pequeño efecto en la carga cardíaca. Diltiazem tiene un pequeño efecto ionotrópico negativo y está contraindicado en el síndrome de disfunción sinusal. Disminuye la conducción atrioventricular. Diltiazem no tiene efecto en la conducción en el Haz de His.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Diltiazem se absorbe en un 90% tras la administración vía oral en voluntarios sanos.

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan a las 3-4 horas tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 40%, principalmente debido a un extensivo efecto de primer paso. La cinética de diltiazem es no lineal tras la administración repetida y se ha notificado un aumento de la biodisponibilidad. El estado estacionario se alcanza alrededor de los 3 días.

No se han observado cambios clínicamente relevantes cuando diltiazem se administra con alimentos.

Distribución

Diltiazem se une a las proteínas plasmáticas en un 80 - 85%. El volumen de distribución es de aproximadamente 5.3 l/kg.

Biotransformación

Diltiazem se metaboliza rápida y casi completamente mediante deacetilación hepática, N-desmetilación, O-desmetilación y desaminación oxidativa. Los metabolitos activos principales son N-monodesmetil diltiazem y desacetil diltiazem con un 50% y un 20% de actividad de diltiazem, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas son de alrededor de un 40% y de un 10% de la concentración plasmática de diltiazem tras la administración de comprimidos convencionales de diltiazem.

Eliminación

El aclaramiento es de aproximadamente 12 ml/min/kg. Diltiazem y sus metabolitos no son altamente dializables. La semivida de eliminación plasmática es de 4-8 horas.

Menos del 5% de la dosis de diltiazem se elimina inalterada en orina.

Aproximadamente el 65% de la dosis se excreta en heces como diltiazem y sus metabolitos.

Grupos especiales de pacientes

Los niveles plasmáticos pueden ser superiores en pacientes de edad avanzada que en pacientes jóvenes. Los niveles plasmáticos pueden ser mayores en pacientes con alteraciones de hígado o riñón que en pacientes normales.

Varias formulaciones de administración una vez al día han mostrado un perfil farmacocinético distinto para diltiazem. Por tanto, Diltiazem Retard STADA no debería ser sustituido por otras formas de diltiazem.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ninguno en particular.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Povidona K30
Etilcelulosa (E462)
Talco
Ácido esteárico

Cápsula de 200 mg

Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Cápsula de 300 mg

Dióxido de titanio (E171)
Amarillo de quinoleína (E104)
Indigotina (E132)
Gelatina

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases en blísteres de PVC/PVDC/aluminio conteniendo 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 cápsulas duras de liberación prolongada (200 mg o 300 mg).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No precisa condiciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern
(Barcelona) España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Diltiazem Retard Stada 200 mg cápsulas duras, N.R.: 77.587
Diltiazem Retard Stada 300 mg cápsulas duras, N.R.: 77.586

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

31/05/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).