

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DINISOR RETARD 120 mg comprimidos de liberación modificada
DINISOR RETARD 180 mg comprimidos de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

DINISOR RETARD 120 mg:

Cada comprimido contiene 120 mg de diltiazem hidrocloreuro.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 205,25 mg de lactosa y 40 mg de aceite de castor (aceite de ricino) hidrogenado.

DINISOR RETARD 180 mg:

Cada comprimido contiene 180 mg de diltiazem hidrocloreuro.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 137,04 mg lactosa y 48 mg de aceite de castor (aceite de ricino) hidrogenado.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

DINISOR RETARD 120 mg:

Comprimido de liberación modificada.

Comprimidos recubiertos, blancos, redondos, y con “D120” marcado en una cara.

DINISOR RETARD 180 mg:

Comprimido de liberación modificada.

Comprimidos recubiertos, blancos, ovalados y con ranura en ambas caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la angina de pecho, incluyendo la angina de Prinzmetal (vasoespástica).

Tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos:

Angina de pecho: la dosis inicial es de 120 mg al día. La dosis se debe ajustar a las necesidades de cada paciente a intervalos de uno o dos días hasta obtener la respuesta óptima. Aunque cada paciente puede responder a una dosis diferente, el rango de dosis de mantenimiento se encuentra entre 180 y 360 mg/día. En la angina inestable se pueden llegar a administrar dosis de hasta 480 mg/día.

Hipertensión arterial: la dosis inicial es de 120-180 mg al día. La dosis se debe ajustar a las necesidades de cada paciente. El efecto antihipertensivo máximo se observa normalmente a los 14 días de tratamiento crónico, por lo que es este el momento para ajustar la dosis. Aunque cada paciente puede responder a una dosis diferente, el rango de dosis de mantenimiento se encuentra entre 180 y 360 mg/día. El uso de diltiazem con otro agente antihipertensivo puede producir un efecto antihipertensivo aditivo. Asimismo, el uso concomitante de diltiazem u otro antihipertensivo, puede requerir un ajuste de dosis.

Pacientes ancianos:

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes ancianos. Los pacientes geriátricos son más susceptibles al efecto hipotensor de los antihipertensivos. Asimismo, en los ancianos, es menos acusado el metabolismo de primer paso hepático de diltiazem (ver sección 5.2). Si fuese necesario administrar diltiazem en un paciente anciano, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal:

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Si fuese necesario administrar diltiazem en un paciente con insuficiencia renal, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Diltiazem se metaboliza por el hígado (ver sección 5.2). Si fuese necesario administrar diltiazem en un paciente con insuficiencia hepática, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución.

Niños:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

Forma de administración

Los comprimidos o cápsulas deben ser administrados preferentemente antes de las comidas.

Los comprimidos de liberación modificada de DINISOR RETARD 120 mg y DINISOR RETARD 180 mg deben tragarse enteros, sin masticar, con una cantidad suficiente de líquido. Los comprimidos no deben ser triturados.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Síndrome del nodo sinusal enfermo, excepto en presencia de un marcapasos ventricular en funcionamiento.
- Bloqueo auriculo-ventricular (AV) de segundo o tercer grado, excepto en presencia de un marcapasos ventricular en funcionamiento.

- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Infarto agudo de miocardio complicado (bradicardia, hipotensión severa, insuficiencia ventricular izquierda).
- Insuficiencia cardiaca congestiva con edema pulmonar o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%.
- Bradicardia grave (habitualmente asociada a un ritmo cardiaco < 40 latidos/minuto).
- Administración concomitante con infusión de dantroleno, debido al riesgo de fibrilación ventricular (ver sección 4.5).
- Shock.
- Combinación con ivabradina (ver sección 4.5).
- Uso concomitante con lomitapida (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al no haberse comparado el efecto terapéutico entre las distintas especialidades con DILTIAZEM de liberación inmediata o modificada (retard) no se recomienda la sustitución de una por otra salvo expresa recomendación del médico prescriptor.

Conducción cardiaca: diltiazem prolonga los períodos refractarios del nodo AV sin prolongar significativamente el tiempo de recuperación sinusal, excepto en pacientes con enfermedad del nodo sinusal. En raras ocasiones este efecto puede dar lugar a bradicardia (especialmente en pacientes con enfermedad del nodo sinusal) o bloqueo AV de segundo o tercer grado. El uso concomitante de beta-bloqueantes o digitálicos puede dar lugar a efectos aditivos sobre la conducción cardiaca (ver sección 4.5). Durante el tratamiento con diltiazem, se recomienda controlar regularmente el ritmo cardíaco, el cual no debe descender por debajo de 40 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.

Antes de la anestesia general, el anestesista debe ser informado del tratamiento concomitante con diltiazem. La depresión de la contractilidad, conducción y automatismo cardiacos, así como la dilatación vascular asociada con los anestésicos, puede potenciarse con los bloqueantes de los canales del calcio.

Insuficiencia cardiaca congestiva: aunque en preparaciones de tejidos animales aislados, diltiazem tiene un efecto inotrópico negativo, los estudios hemodinámicos realizados en humanos con función ventricular normal no han mostrado una reducción del índice cardíaco ni efectos negativos uniformes sobre la contractilidad (dP/dt). Se debe tener precaución cuando se utilice diltiazem en pacientes con alteración de la función ventricular, ya que la experiencia con este medicamento, en monoterapia o en combinación con beta-bloqueantes, es muy limitada en este tipo de pacientes.

Hipotensión: el descenso de la tensión arterial asociado al tratamiento con diltiazem puede dar lugar, en ocasiones, a hipotensión sintomática.

Pruebas de laboratorio: diltiazem presenta un importante metabolismo hepático, excretándose por los riñones así como por la bilis. Al igual que con otros fármacos administrados durante períodos prolongados de tiempo, los parámetros de laboratorio deben controlarse de forma regular. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Generales: las alteraciones dermatológicas pueden ser transitorias y desaparecer a pesar de continuar el tratamiento con diltiazem. No obstante, también se han comunicado en raras ocasiones algunos casos de erupciones cutáneas que han progresado a eritema multiforme y/o dermatitis exfoliativa (necrólisis epidérmica). Si una reacción dermatológica persiste, el fármaco deberá ser retirado (ver sección 4.8).

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.

Poblaciones especiales:

En pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática, pueden observarse elevaciones de las concentraciones plasmáticas de diltiazem. Deben observarse cuidadosamente las contraindicaciones y precauciones así como realizar una monitorización estrecha a estos pacientes, especialmente la frecuencia cardiaca, al inicio del tratamiento.

Disfunción hepática aguda: en raras ocasiones se han observado elevaciones significativas de enzimas como fosfatasa alcalina, láctico-deshidrogenasa (LDH), glutámico-oxalacético transaminasa (GOT), glutámico-pirúvico transaminasa (GPT), así como otras alteraciones sugestivas de daño hepático agudo. Estas reacciones habitualmente han sido reversibles al interrumpir el tratamiento.

Dinisor Retard contiene lactosa, aceite de castor (aceite de ricino) hidrogenado y sodio

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene aceite de castor (aceite de ricino) hidrogenado. Puede provocar molestias de estómago y diarrea.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante contraindicado con:

Dantroleno: estudios en animales han mostrado que el uso combinado de diltiazem y dantroleno en animales puede causar colapso cardiovascular. Dantroleno puede aumentar la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico e hiperpotasemia, resultando en efectos aditivos o sinérgicos sobre el descenso de la presión arterial y/o frecuencia cardiaca, por lo que está contraindicada la administración conjunta de dantroleno y diltiazem (ver sección 4.3).

Ivabradina: El uso concomitante con ivabradina está contraindicado debido al descenso adicional en la frecuencia cardíaca de diltiazem con 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: estudios específicos con buspirona, triazolam, fenitoina, ciclosporina, sirolimus, metilprednisolona, simvastatina y lovastatina, así como notificaciones de casos de interacción con fenitoina, carbamazepina, warfarina, teofilina o digoxina han mostrado la inhibición sobre el CYP3A4 (ver más adelante).

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, digitálicos: su uso combinado puede conllevar un aumento del riesgo de bradicardia. 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. Se recomienda precaución cuando estos medicamentos se combinan con diltiazem, especialmente en pacientes de edad avanzada y cuando se utilizan dosis elevadas.

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, sirolimus): diltiazem aumenta los niveles de ciclosporina circulante. Se ha observado una interacción significativa entre diltiazem y la ciclosporina en pacientes con trasplante renal o cardíaco que recibieron los dos fármacos concomitantemente. Estos pacientes necesitaron una reducción de la dosis de ciclosporina entre el 15-48% para mantener las concentraciones valle en niveles similares a las obtenidas previamente a la adición del diltiazem. En otro estudio de interacción, diltiazem aumentó en un 60% el AUC de sirolimus cuando ambos fármacos se administraron de manera concomitante. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de ciclosporina o sirolimus que se requiere para obtener concentraciones sanguíneas terapéuticas, controlando la función renal y los niveles de inmunosupresor circulante. 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.

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 de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos cuando se administre diltiazem conjuntamente con estos fármacos y si fuera necesario un ajuste de la dosis.

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, especialmente al iniciar el tratamiento con estos medicamentos (rifampicina). Debe vigilarse al paciente cuando se inicie o interrumpa el tratamiento con estos medicamentos (rifampicina)

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 antagonistas H₂ deberán controlarse los efectos farmacológicos de diltiazem. En estos pacientes puede ser necesario modificar las dosis de diltiazem.

Interacciones farmacodinámicas:

Fármacos que pueden afectar la conducción y/o contractilidad cardiaca: cuando diltiazem sea administrado concomitantemente con otros fármacos que puedan afectar la conducción (p.ej. beta-bloqueantes, amiodarona) y/o contractilidad cardiaca, se recomienda la realización de un ajuste de dosis cuidadoso y estrecha monitorización clínica y electrocardiográfica, debido al riesgo aumentado de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica.

Nitratos: durante el tratamiento con diltiazem puede administrarse nitroglicerina sublingual cuando ésta sea requerida, así como, nitratos de corta o larga duración de acción, pero cuando se administren estos últimos deberá controlarse adecuadamente los incrementos de dosis, por el posible aumento de los efectos hipotensores y de los mareos (efecto vasodilatador) aditivos.

Otros antihipertensivos: debe monitorizarse regularmente los pacientes que reciben alfa- y beta-bloqueantes, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o otros agentes antihipertensivos. Podría existir un efecto antihipertensivo aditivo cuando se utiliza con alfa-bloqueantes.

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 cardiaca (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 cardiacos. Las dosis deben ajustarse cuando se empleen de forma conjunta calcio-antagonistas y anestésicos.

Litio: se han comunicado cuadros psicóticos en pacientes en tratamiento con sales de litio a los que se administró diltiazem de manera conjunta. Aunque el mecanismo de esta interacción no está totalmente elucidado, dicha interacción puede ser debida a un efecto sinérgico de ambos fármacos sobre los canales de calcio a nivel del sistema nervioso central. Existe riesgo de aumento de la neurotoxicidad inducida por el litio.

Información general a tener en cuenta:

Debido a los potenciales efectos aditivos, el empleo de diltiazem de forma concomitante a otros fármacos con acción sobre la contractilidad y/o conducción cardíaca, deberá realizarse bajo control médico y ajustando las dosis de forma progresiva (ver sección 4.4).

Debe tenerse precaución cuando se administre diltiazem a enfermos polimedicados.

Efecto sobre el metabolismo mediado por el 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. Se ha documentado un aumento moderado (menos de 2 veces) de la concentración plasmática de diltiazem en casos de administración concomitante con un inhibidor más potente del CYP3A4. El grado de interacción y potenciación de efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP3A4. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con diltiazem de forma concomitante a fármacos con similar metabolismo, especialmente aquellos con estrecho margen terapéutico o en pacientes con afectación renal y/o hepática, la dosis de estos deberá ajustarse al objeto de mantener unos niveles terapéuticos adecuados.

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.

Corticosteroides (metilprednisolona): Inhibición del metabolismo de metilprednisolona (CYP3A4) y de la P-glucoproteína: Debe vigilarse al paciente cuando se inicie el tratamiento con metilprednisolona. Puede ser necesario un ajuste de dosis.

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.

Estatinas (simvastatina, lovastatina): Diltiazem es un inhibidor de la CYP3A4 y ha demostrado que aumenta significativamente el AUC de algunas estatinas. El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis por estatinas metabolizadas por CYP3A4 puede estar aumentado con el uso concomitante de diltiazem. 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). Cuando sea posible debe utilizarse una estatina no metabolizada a través del CYP3A4 junto con diltiazem, de otra forma es necesario iniciar la estatina a la dosis más baja que sea efectiva, y el paciente debe ser monitorizado para detectar posibles signos y síntomas de una potencial toxicidad por estatinas.

Inhibidores de la diana de Rapamicina en las células de mamífero (mTOR): La Cmax y el AUC de Sirolimus (sustrato del CYP3A4) aumentaron 1,4 y 1,6 veces, respectivamente, tras la administración oral concomitante de 10 mg de sirolimus solución oral con 120 mg de diltiazem. Diltiazem puede aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus al reducir su metabolismo a través del CYP3A4 o el flujo de everolimus desde las células intestinales a través de la P-glicoproteína. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de los inhibidores de mTOR tales como sirolimus, temsirolimus y everolimus si se administran junto con diltiazem.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos muy limitados del uso de diltiazem en pacientes embarazadas. Diltiazem ha mostrado tener toxicidad sobre la reproducción en ciertas especies animales (rata, ratón, conejo) (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se recomienda su empleo durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no tomen medidas anticonceptivas adecuadas.

Lactancia

Diltiazem se excreta por la leche materna en concentraciones similares a las del plasma. Debe evitarse la lactancia durante el tratamiento con este medicamento. Si el tratamiento con diltiazem se considera imprescindible para la madre, se le aconsejará que evite la lactancia materna e iniciar un método alternativo de alimentación infantil.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de diltiazem sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En base a las reacciones adversas medicamentosas notificadas, por ejemplo hipotensión provocando mareos (frecuente), malestar general (frecuente) y en algunos casos desmayos, podría estar alterada la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por tanto es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducción de vehículos, manejar maquinaria peligrosa, etc.), hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.

4.8. Reacciones adversas

Cuando es aplicable, se utiliza la siguiente frecuencia del formulario de notificación de reacción adversa (formulario CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$); no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, se ordenan los acontecimientos adversos por orden decreciente de gravedad.

	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	No conocido
--	---------------	-----------	----------------	------	-------------

Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Apetito disminuido, hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo, insomnio		Cambios del estado de ánimo (incluyendo depresión), estado confusional, alucinación, trastorno de la personalidad, trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareo			Síndrome extrapiramidal, amnesia, parestesia, somnolencia, síncope, temblor, mioclono.
Trastornos oculares					Ambliopía, irritación ocular
Trastornos del oído y del laberinto					Acúfenos
Trastornos cardíacos		Bloqueo auriculoventricular (puede ser de primero, segundo o tercer grado; puede producirse un bloqueo de rama), palpitaciones Bradicardia			Bloqueo sinoauricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, extrasístoles, arritmia, angina de pecho, parada sinusal
Trastornos vasculares		Rubefacción	Hipotensión ortostática		Vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Disnea, epistaxis, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento, dispepsia, dolor gástrico, náuseas	Vómitos, diarrea	Boca seca	Hiperplasia gingival

Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticos aumentados (AST, ALT, LDH, Fofatasa alcalina aumentada)		Hepatitis, enfermedad hepática granulomatosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema erupción		Urticaria	Fotosensibilidad (incluyendo queratosis liquenoide en zonas expuestas al sol), edema angioneurótico, eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), sudoración, dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemática generalizada aguda, ocasionalmente eritema descamativo con o sin fiebre, petequias, prurito, síndrome tipo lupus
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hinchazón articular			Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios					Nicturia, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Ginecomastia, disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Malestar general Astenia, fatiga			Alteración de la marcha
Exploraciones complementarias					Creatínfosfoquinasa en sangre elevada, Peso aumentado

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: <https://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 por voluntarios sanos. Para aquellos pacientes en los que se sospecha una sobredosis, se recomienda que debieran estar en observación en una unidad de cuidados coronarios con el equipo adecuado para el tratamiento de cualquier hipotensión y alteraciones circulatorias que puedan ocurrir. Los efectos clínicos de una sobredosis aguda pueden incluir una marcada hipotensión que posiblemente puede producir colapso y lesión renal aguda, bradicardia sinusal con o sin disociación isorítmica y trastornos de la conducción aurículoventricular (bloqueo AV de primer hasta tercer grado pudiendo producirse un paro cardíaco) e insuficiencia renal. 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, administración de carbón activo para reducir la absorción de diltiazem y diuresis osmótica.

Las siguientes medidas deben ser tenidas en cuenta:

Bradicardia: administrar atropina (0,6 a 1,0 mg). Si no hay respuesta al bloqueo vagal se administrará isoproterenol con precaución.

Bloqueo A-V avanzado: tratamiento igual al de la bradicardia. Si el bloqueo se convierte en fijo se implantará temporalmente un marcapasos.

Insuficiencia cardíaca: administrar agentes inotrópicos (isoproterenol, dopamina o dobutamina) y diuréticos.

Hipotensión: vasopresores (p.e. dopamina o levarterenol bitartrato) y administración de glucagón e infusión de gluconato cálcico.

El tratamiento concreto y las dosis dependerán de la severidad de la situación clínica y juicio del médico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas del calcio: derivados de benzotiazepina. Código ATC C08DB01.

Diltiazem tiene acciones farmacológicas similares a otros calcio-antagonistas. La acción fisiológica principal de diltiazem es la inhibición del flujo de calcio extracelular a través de los canales lentos de calcio de las membranas de las células miocárdicas y las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, reduciendo la concentración de calcio intracelular, sin modificar su concentración sérica. Al inhibir este flujo, diltiazem inhibe los procesos de contractilidad del corazón y del sistema vascular, dilatando las arterias coronarias principales y las arterias sistémicas. Diltiazem posee también cierto efecto inhibitor sobre el sistema de conducción cardíaco. Como consecuencia, puede aparecer frecuentemente bradicardia, prolongación del intervalo PR y bloqueo AV de primer grado, y raramente puede ocasionar un bloqueo de segundo o tercer grado. No se han observado cambios en los tiempos de conducción intra-auricular e intra-ventricular.

El efecto antianginoso de diltiazem es debido fundamentalmente a la mejora en el aporte de oxígeno al miocardio (por su efecto vasodilatador de las arterias coronarias) y en menor medida a la disminución de la demanda miocárdica de oxígeno (por la disminución de la frecuencia y contractilidad cardíaca, y por

consiguiente del gasto cardiaco). El efecto antihipertensivo de diltiazem se produce principalmente por relajación del músculo liso vascular y la disminución consecuente de las resistencias vasculares periféricas, sin producir generalmente taquicardia refleja. La magnitud de su efecto antihipertensivo es directamente proporcional al grado de hipertensión.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Aproximadamente un 90% de la dosis oral de diltiazem hidrocloreuro se absorbe en el tracto gastrointestinal. Debido a un importante metabolismo de primer paso en el hígado, la biodisponibilidad absoluta es de un 40% comparada con la dosis intravenosa. No existen diferencias en la biodisponibilidad relativa entre diltiazem 120 mg de liberación modificada (retard) y la fórmula convencional de 60 mg (1,02). Además, la liberación de diltiazem 120 mg es más lenta, comparativamente con la de 60 mg, así como, la concentración plasmática máxima, en estado de equilibrio, es menor y la mínima mayor. Asimismo, diltiazem 180 mg de liberación modificada (retard) tiene una biodisponibilidad relativa equivalente a 3 x 60 mg de la forma convencional (0,96) con una concentración plasmática máxima, en estado de equilibrio, menor y una mínima mayor. La cinética de diltiazem es lineal hasta 60 mg administrados en dosis únicas. La linealidad dosis-concentración se pierde a partir de dosis por encima de 60 mg. Una dosis de 120 mg produce unas concentraciones plasmáticas 3 veces superiores a la dosis de 60 mg.

Distribución

El 70-80% de diltiazem se encuentra unido a proteínas plasmáticas y esta unión no se ve alterada por las concentraciones terapéuticas de digoxina, hidroclorotiazida, fenilbutazona, ácido salicílico, propranolol o warfarina. Diltiazem hidrocloreuro es lipofílico y tiene un elevado volumen de distribución. El resultado habitual de los estudios se sitúa en el rango de 3-8 litros/kg.

Metabolismo o Biotransformación

Diltiazem hidrocloreuro se metaboliza extensamente en el hígado. El metabolito predominante es el N-monodesmetil diltiazem seguido cuantitativamente por el metabolito desacetil diltiazem (10-25%). La actividad farmacológica de los metabolitos N-monodesmetil diltiazem y desacetil diltiazem es del 20% y 25-50% de la de diltiazem, respectivamente. Es esperable que la biotransformación de diltiazem esté disminuida en caso de alteración grave de la función hepática. Estos metabolitos se convierten en conjugados, generalmente en glucoronidos o sulfatos.

Eliminación

Diltiazem se excreta en forma de sus metabolitos (cerca del 25%) y en forma no metabolizada (cerca del 2-4%) por la orina mientras que el 60% se excreta por las heces. La vida media de eliminación es de 3,5 a 4,5 horas para la forma convencional y de 5 a 7 horas para las formas de liberación modificada (retard). Diltiazem se excreta en la leche materna, y la concentración es aproximadamente igual a la del suero. A pesar de que el período de la semivida de eliminación no cambia con la administración de dosis orales repetidas, diltiazem y también su metabolito desacetil diltiazem muestran una ligera acumulación en el plasma.

Pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia hepática y renal

La disminución del metabolismo de primer paso en pacientes ancianos provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio. La semivida de eliminación puede estar aumentada en pacientes ancianos, pero no se modifica en pacientes con insuficiencia renal. Las

concentraciones plasmáticas de diltiazem también tienen una tendencia a ser más elevadas en caso de cirrosis hepática debido a la alteración del metabolismo oxidativo.

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

DINISOR RETARD 120 mg:

Núcleo: Lactosa monohidrato, aceite de castor (aceite de ricino) hidrogenado, carboximetilcelulosa, ácido esteárico y estearato de magnesio.

Recubrimiento: Hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), talco, macrogol 6000 y agente antiespumante de silicona S184

DINISOR RETARD 180 mg:

Núcleo: Lactosa monohidrato, aceite de castor (aceite de ricino) hidrogenado, hidroxietilcelulosa, ácido esteárico y estearato de magnesio.

Recubrimiento: Hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), talco, macrogol 6000 y agente antiespumante de silicona S184

Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171).

Tinta de impresión negra: goma laca (Shellac), óxido de hierro negro (E172), alcohol n-butílico, agua purificada, propilenglicol (E1520), alcohol metilado industrial 74OP, alcohol isopropílico.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a una temperatura inferior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

DINISOR RETARD 120 mg: Estuches con blister de aluminio/PVC conteniendo 40 comprimidos y envases clínicos de 500 comprimidos.

DINISOR RETARD 180 mg: Estuches con blister de aluminio/PVC conteniendo 30 comprimidos.

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

Pfizer, S.L.

Avda de Europa 20B

Parque Empresarial La Moraleja

28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

DINISOR RETARD 120 mg: 58.590

DINISOR RETARD 180 mg: 59.776

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

DINISOR RETARD 120 mg: 21 mayo 1990/31 enero 2009

DINISOR RETARD 180 mg: 23 marzo 1993/31 enero 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2023