

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Angiodrox 180 mg cápsulas duras de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 180 mg de diltiazem (como hidrocloreuro)

Excipientes: 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 color azul opaco y rojo opaco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas hasta determinar la dosis diaria individual, a este fin existen cápsulas de Angiodrox con distintas dosis.

Adultos:

La dosis inicial es de 180 mg/día (1 cápsula de 90 mg cada 12 horas, administrada preferentemente antes de las comidas).

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 (1 cápsula de 90 mg dos veces al día, 1 cápsula de 120 mg dos veces al día, 1 cápsula de 180 mg dos veces al día, o 1 cápsula de 300 mg una vez al día). En la angina inestable se pueden llegar a administrar dosis de hasta 480 mg/día.

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.

Población pediátrica:

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

Forma de administración

Las cápsulas de Angiodrox 180 mg cápsulas duras de liberación prolongada deben tragarse enteras, sin masticar ni chupar, con una cantidad suficiente de líquido, preferentemente antes de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

Diltiazem está contraindicado en pacientes con:

- Síndrome del nodo sinusal, 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.
- Bradicardia grave (por debajo de 40 latidos/minuto).
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- Insuficiencia cardiaca congestiva con edema pulmonar o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%.
- Hipersensibilidad al diltiazem o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Administración concomitante con infusión de dantroleno (ver sección 4.5).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Infarto agudo de miocardio complicado (bradicardia, hipotensión severa, insuficiencia ventricular izquierda).
- Embarazo o en mujeres en edad fértil y durante la lactancia (ver sección 4.6).
- 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.

Es necesaria la observación detallada en pacientes con la función ventricular izquierda reducida, bradicardia (riesgo de exacerbación) o con un bloqueo AV de primer grado detectado en el electrocardiograma (riesgo de exacerbación y raramente, de bloqueo completo).

Se ha 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.

Los pacientes diabéticos pueden requerir ajustes de su tratamiento previo.

La disminución de la contractilidad cardíaca, la conductividad y automaticidad, así como la dilatación vascular asociada con los anestésicos pueden ser potenciados por los bloqueantes de los canales de calcio.

Puede observarse un aumento de las concentraciones plasmáticas de diltiazem en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Deben observarse cuidadosamente y monitorizarse con detalle las contraindicaciones y las precauciones, en particular, la frecuencia cardíaca debe controlarse al comienzo del tratamiento.

Los medicamentos bloqueantes de los canales de calcio, tales como diltiazem, pueden asociarse con los cambios de humor, incluyendo depresión.

Al igual que otros antagonistas de los canales de calcio, el diltiazem tiene un efecto inhibitor sobre la motilidad intestinal. Por lo tanto, se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar una obstrucción intestinal. Los residuos de los comprimidos de las formulaciones de liberación lenta pueden pasar a las heces del paciente; sin embargo, este hecho no tiene relevancia clínica.

Diltiazem no se considera seguro en pacientes con porfiria aguda.

Aunque algunos autores (basándose en los estudios de corta duración) argumentan que el diltiazem oral parece ser al menos tan eficaz como los betabloqueantes (por ejemplo, propranolol) y/o nitratos, su uso en la angina crónica estable debe limitarse a los pacientes que no toleran las dosis adecuadas o son refractarios al tratamiento con betabloqueantes y/o nitratos orales.

Conducción cardíaca: 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 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.

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 otras alteraciones sugestivas de daño hepático agudo. Estas reacciones habitualmente han sido reversibles al interrumpir el tratamiento.

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 las 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 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).

Advertencia sobre excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante contraindicado:

El dantroleno (infusión): se observa fibrilación ventricular letal de forma regular en animales, cuando se administran de forma concomitante verapamilo y dantroleno por vía intravenosa. La combinación de un antagonista del calcio y dantroleno es, por lo tanto, potencialmente peligroso (ver sección 4.3).

Ivabradina:

El uso concomitante con ivabradina está contraindicado debido al descenso adicional de la frecuencia cardíaca producido por 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).

Uso concomitante que requiere precaución:

Litio: riesgo de aumento de la neurotoxicidad inducida por el litio.

Derivados de nitrato: aumento de los efectos hipotensores y desvanecimientos (efectos vasodilatadores aditivos): En todos los pacientes tratados con antagonistas del calcio, la prescripción de los derivados de nitrato sólo debe ser efectuada en dosis gradualmente crecientes.

Teofilina: aumento de los niveles de teofilina circulante.

Alfa-antagonistas: aumento de los efectos antihipertensivos:

El tratamiento concomitante con los alfa-antagonistas puede producir o agravar la hipotensión. La combinación de diltiazem con un alfa-antagonista debe ser considerada solamente con el control estricto de la presión arterial.

Amiodarona, digoxina: aumento del riesgo de bradicardia:

Se debe tener precaución cuando éstos se combinan con diltiazem, particularmente en sujetos de edad avanzada y cuando se utilizan dosis altas.

Beta-bloqueantes: Posibilidad de alteraciones del ritmo (bradicardia pronunciada, paro sinusal), trastornos de la conducción sino-auricular y aurículo-ventricular e insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Dicha combinación sólo debe ser utilizada bajo una estrecha vigilancia clínica y del ECG, especialmente al principio del tratamiento.

Otros agentes antiarrítmicos:

Dado que el diltiazem tiene propiedades antiarrítmicas, no se recomienda su prescripción concomitante con otros agentes antiarrítmicos (riesgo aditivo de aumento de efectos adversos cardíacos). Esta combinación sólo se debe utilizar bajo una estrecha vigilancia clínica y del ECG.

Carbamazepina: aumento en los niveles circulantes de carbamazepina:

Se recomienda analizar las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y ajustar la dosis si fuera necesario.

Rifampicina: riesgo de disminución de los niveles plasmáticos de diltiazem después de iniciar el tratamiento con rifampicina:

El paciente debe ser monitorizado cuidadosamente cuando se inicie o se suspenda el tratamiento con rifampicina.

Agentes Anti-H2 (cimetidina, ranitidina): aumento de las concentraciones plasmáticas de diltiazem. Los pacientes que estén recibiendo en ese momento terapia con diltiazem deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se inicie o se suspenda el tratamiento con agentes anti-H2. Puede ser necesario un ajuste de la dosis diaria de diltiazem.

Ciclosporina: aumento de los niveles circulantes de ciclosporina:

Se recomienda que se reduzca la dosis de ciclosporina, se controle la función renal, se monitoricen los niveles de ciclosporina circulante y que la dosis se ajuste durante el tratamiento combinado y tras su interrupción.

Información general que debe tenerse en cuenta:

Debido a la posibilidad de efectos aditivos, es necesario tener precaución y valorar cuidadosamente a los pacientes que reciben diltiazem de forma concomitante con otros agentes que se sabe que afectan la contractilidad y/o la conducción cardiaca, 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.

Diltiazem se metaboliza por la isoenzima CYP3A4. Se ha documentado un moderado aumento (menos de 2 veces) de la concentración de diltiazem en plasma en los casos de co-administración con un fuerte inhibidor de la CYP3A4. Diltiazem es también un inhibidor de la isoforma CYP3A4. La administración conjunta con otros sustratos de CYP3A4 puede dar como resultado un aumento en la concentración plasmática de cualquiera de los fármacos coadministrado. La administración conjunta de diltiazem con un inductor de CYP3A4 puede producir una disminución de las concentraciones plasmáticas de diltiazem.

Benzodiazepinas (midazolam, triazolam): diltiazem aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de midazolam y triazolam y prolonga su vida media. Debe tenerse especial cuidado cuando se prescriban benzodiazepinas de acción corta metabolizadas por la vía de la CYP3A4 en pacientes tratados con diltiazem.

Corticoides (metilprednisolona): inhibición del metabolismo de la metilprednisolona (CYP3A4) e inhibición de la glicoproteína-P: El paciente debe ser monitorizado cuando se inicia el tratamiento con metilprednisolona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metilprednisolona.

Estatinas: diltiazem es un inhibidor de CYP3A4 y se ha demostrado que aumenta significativamente el AUC de algunas estatinas. El riesgo de miopatía y rabdomiolisis debido a las estatinas metabolizadas por CYP3A4 pueden incrementarse con el uso concomitante de diltiazem. Cuando sea posible, debe utilizarse una estatina no metabolizada por CYP3A4 junto con diltiazem, de lo contrario se requiere una estrecha vigilancia de signos y síntomas de una toxicidad potencial de estatinas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos muy limitados sobre el uso de diltiazem en pacientes embarazadas. Se ha demostrado que el diltiazem posee toxicidad sobre la reproducción de algunas especies animales (ratas, ratones, conejos) (ver sección 5.3). Por lo tanto, diltiazem no se recomienda durante el embarazo, así como en las mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

Si una mujer se queda embarazada mientras toma este medicamento, debe interrumpir el tratamiento.

Lactancia

Diltiazem se excreta en la leche materna en bajas concentraciones. Debe evitarse la lactancia materna mientras se toma este medicamento. Si el uso de diltiazem se considera imprescindible, debe utilizarse un método alternativo para la alimentación infantil.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sobre la base de las reacciones adversas, referidas, es decir, mareos (frecuente), malestar general (frecuente), la capacidad de conducir y utilizar máquinas puede estar alterada. Por lo 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. Sin embargo, no se han realizado estudios.

4.8. Reacciones adversas

Se utiliza la clasificación CIOMS de frecuencias siguiente, cuando es aplicable: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $\leq 1/1000$); muy raras ($\leq 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	No conocida
Trastornos d la sangre y del sistema linfático			linfadenopatía, eosinofilia		trombocitopenia, leucopenia anemia hemolítica
Trastornos psiquiátricos			nerviosismo insomnio, amnesia, depresión, trastornos del sueño, alucinaciones, cambios de la personalidad		cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso		cefalea mareo	trastornos de la marcha, modorra, parestesia, somnolencia, síncope, temblor		síndrome extrapiramidal, hipertoniá, amnesia
Trastornos cardiacos		bloqueo aurículo-ventricular (puede ser de primer, segundo o tercer grado; puede ocurrir bloqueo de rama	angina, arritmia, taquicardia, extrasístole ventricular, hipotonía del músculo cardiaco, bloqueo		asistolia asintomática, flutter auricular, complejos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular,

		del haz), palpitaciones, bradicardia	sinoauricular, insuficiencia cardiaca congestiva		fibrilación ventricular, cambios en ECG
Trastornos vasculares		rubor	hipotensión ortostática, hipotensión		vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica), palidez
Trastornos gastrointestinales		estreñimiento, dispepsia, dolor gástrico, náuseas	vómitos, diarrea, anorexia, ardor de estómago, disgeusia, ganancia de peso, sequedad de boca		hiperplasia gingival, cambios en los dientes, fleo paralítico
Trastornos hepatobiliares			aumento de enzimas hepáticas (aumento de AST, ALT, LDH, ALP, GGT)		hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		eritema, rash	petequias, prurito, exantema, urticaria, fotosensibilidad (incluyendo queratosis liquenoide en áreas de la piel expuestas a la luz solar), eritema multiforme (incluyendo síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica),		edema angioneurótico, sudoración, dermatitis exfoliativa, exantema pustuloso generalizado agudo, ocasionalmente eritema descamativo con o sin fiebre, alopecia, hipertrofia cutánea, púrpura, síndrome tipo lupus
Trastornos del sistema reproductor y de la mama			cambios en la función sexual		Ginecomastia, dismenorrea, vaginitis, enfermedad de la próstata
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	edema periférico	malestar general, edema, astenia	sed		Fiebre
Trastornos del oído y del laberinto			tinnitus		vértigo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			hiperglucemia (en pacientes que también sufren de diabetes mellitus)		
Trastornos oculares			ambliopía, irritación ocular		visión borrosa, retinopatía,

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			dolor óseo y muscular		dolor cervical, artrosis, bursitis, gota
Trastornos renales y urinarios			nicturia, poliuria		poliuria, cistitis, nefrolitiasis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea, epistaxis, congestión nasal		aumento de la tos, alteraciones respiratorias, rinitis, sinusitis, faringitis, bronquitis
Exploraciones complementarias			aumento de CPK		aumento del tiempo de hemorragia

En los estudios realizados hasta la actualidad se han observado de forma rara reacciones adversas graves, aunque se acepta que han sido excluidos aquellos pacientes con alteración de la función ventricular y alteraciones de la conducción.

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

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.

El tratamiento, en un entorno hospitalario, incluirá lavado gástrico y/o diuresis osmótica. Los trastornos de la conducción pueden ser tratados mediante la estimulación cardíaca temporal.

Tratamientos correctores propuestos: atropina, vasopresores, agentes inotrópicos, glucagón e infusión de gluconato de calcio.

Existen pocos datos acerca de la sobredosis 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 estén en observación en una unidad de cuidados coronarios con el equipo adecuado para el tratamiento de cualquier hipotensión y alteraciones circulatorias que puedan ocurrir. La mayoría de los pacientes con una sobredosis de diltiazem padecen una hipotensión durante las 8 horas posteriores a la ingesta, con bradicardia y bloqueo AV 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 sobredosis se estima aproximadamente en 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.

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 un marcapasos.

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

Hipotensión: vasopresores (p.ej. dopamina o bitartrato de levarterenol).

El tratamiento concreto y las dosis dependerán de la severidad de la situación clínica y del 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 inhibitorio 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 cardíaco). 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 (como 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% de la dosis oral.

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.

Al administrar de 180 mg a 300 mg de estas formulaciones 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.

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 (como hidrocloreto) 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 (como hidrocloreto) 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

Sacarosa
Almidón de maíz
Povidona
Etilcelulosa
Talco
Polioxietilcelulosa
Laurilsulfato de sodio
Alcohol cetílico
Sebacato de dibutilo
Gelatina
Dióxido de titanio (E-171)

Indigotina (E-132)
Eritrosina (E-127)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Angiodrox 180 mg cápsulas duras de liberación prolongada se presenta en blísteres (aluminio/PVC), acondicionados en envases de cartón conteniendo 30, 60 o 500 cápsulas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60216

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

Marzo 1994 / Marzo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023.

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