

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CARRELDON RETARD 240 mg comprimidos de liberación prolongada.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 240 mg de diltiazem hidrocloreto.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 44 mg de lactosa monohidrato y 22,9 mg de aceite de ricino hidrogenado.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Comprimidos recubiertos de color blanco, ligeramente moteado, oblongos y con una ranura diametral en una de las caras. La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La respuesta individual de cada paciente requiere ajustar la dosis a sus particulares necesidades. Por ello, en algunos casos puede ser recomendable efectuar una titulación inicial de la dosis hasta alcanzar la dosis habitual recomendada.

La dosis habitual es de 1 comprimido de 240 mg una vez al día.

El comprimido de Carreldon Retard debe ingerirse entero, sin masticar y con una cantidad suficiente de líquido, preferiblemente antes de las comidas.

##### *Pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal y pacientes con insuficiencia hepática*

Debido al comportamiento cinético del diltiazem en estos pacientes, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis inferior a la habitual y llevar un control más estricto de los mismos, especialmente en tratamientos prolongados (ver secciones 4.4 y 5.2).

##### *Población pediátrica*

Carreldon Retard 240 mg no está recomendado para su uso en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 4.4).

##### Forma administración

Este medicamento se administra por vía oral.

### 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 severa, insuficiencia ventricular izquierda).
- Enfermedad 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 sintomática (habitualmente asociada a un ritmo cardíaco <50 latidos/minuto).
- Hipotensión (presión arterial sistólica <90 mmHg).
- Insuficiencia cardíaca congestiva con edema pulmonar o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <40%.
- Administración concomitante con infusión de dantroleno, debido al riesgo de fibrilación ventricular.
- Fibrilación auricular/flutter y presencia simultánea de un síndrome de WPW (Wolff Parkinson-White).
- 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 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 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.

**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).

**Advertencias sobre excipientes:**

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 puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino.

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

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 polimedificados.

#### **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 bupirona, triazolam, fenitoina, ciclosporina, sirolimus, metilprednisolona, simvastatina y lovastatina, así como notificaciones de casos de interacción con fenitoina, 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 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.

*Bupirona:* en un estudio de interacción, diltiazem aumentó en 3,4 veces la concentración máxima de bupirona 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 bupirona ( $p < 0,05$ ).

*Digitálicos:* 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.

*Inmunosupresores (ciclosporina, sirolimus):* 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, diltiazem puede reducir la dosis de ciclosporina o sirolimus 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.

*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 H<sub>2</sub>: 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. beta-bloqueantes, 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 beta-bloqueantes, 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.

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.

**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 no se recomienda la administración conjunta de dantroleno y diltiazem.

#### 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 cual su empleo está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no tomen medidas anticonceptivas adecuadas. Si una paciente se 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 de 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 (conducción de vehículos, manejar maquinaria peligrosa, etc.) hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.

#### 4.8. Reacciones adversas

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.

En 900 pacientes con hipertensión, los efectos adversos que aparecieron con una mayor frecuencia fueron:

<b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></b>	astenia (5%), edema (9%)*.
<b><i>Trastornos vasculares</i></b>	rubefacción (3%).
<b><i>Trastornos cardíacos</i></b>	bloqueo AV de primer grado (3%) y bradicardia sinusal (3%)*.
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>	dolor de cabeza (8%), mareos (6%)*.

\* Sólo el edema y quizás la bradicardia y los mareos estuvieron relacionados con la dosis.

En los estudios clínicos realizados en más de 2100 pacientes con angina e hipertensión en tratamiento con diltiazem, los acontecimientos adversos notificados clasificados según órganos y sistemas y frecuencias utilizando los siguientes criterios: 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 ( $< 1/10.000$ ) fueron los siguientes:

<b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></b>	Frecuente: edema (5,4%), astenia (2,8%), malestar general. Poco frecuente: edema de los dedos de la mano o extremidades inferiores, sed.
<b><i>Trastornos vasculares</i></b>	Frecuente: rubefacción (1,7%).

	Raras: vasculitis.
<b><i>Trastornos cardíacos</i></b>	Frecuente: bloqueo AV de primer grado (1,8%), bradicardia (1,5%). Poco frecuente: angina, arritmias, bloqueo AV de segundo y tercer grado (ver advertencia sobre la conducción cardíaca en la sección 4.4), bloqueo sino-auricular, taquicardia, bradicardia, extrasístoles ventriculares, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, palpitaciones, síncope e hipotonía del músculo cardíaco.
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>	Frecuente: náuseas (1,6%). Poco frecuente: anorexia, ardor, estreñimiento, diarrea, disgeusia, dispepsia, vómitos, aumento de peso, sequedad de boca, dolor abdominal.
<b><i>Exploraciones complementarias</i></b>	Poco frecuente: elevaciones ligeras de la fosfatasa alcalina, GOT, GPT, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y LDH (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo), elevación de la CPK, elevación de la bilirrubina. Raras: cambios en el electrocardiograma.
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>	Frecuente: erupciones cutáneas (1,5%). Poco frecuente: petequias, eritema, prurito, exantema, fotosensibilidad, urticaria, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, eritema descamativo. Raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson, dermatitis pustular exantematosa generalizada aguda.
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>	Frecuente: dolor de cabeza (4,5%), mareos (3,4%). Poco frecuente: anomalías en la marcha, insomnio, nerviosismo, parestesias, somnolencia, temblor, vértigo, trastornos extrapiramidales.
<b><i>Trastornos del oído y del laberinto</i></b>	Poco frecuente: acúfenos.
<b><i>Trastornos psiquiátricos</i></b>	Poco frecuente: amnesia, depresión, trastornos de los sueños, alucinaciones y alteraciones en la personalidad.
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>	Poco frecuente: hiperglucemia (en pacientes que también sufrían de diabetes mellitus).
<b><i>Trastornos oculares</i></b>	Poco frecuente: ambliopía, irritación ocular.
<b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i></b>	Poco frecuente: dolor osteoarticular.
<b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>	Poco frecuente: nicturia, poliuria.
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b>	Poco frecuente: linfadenopatía y eosinofilia.
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i></b>	Poco frecuente: disnea, epistaxis, congestión nasal.
<b><i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i></b>	Poco frecuente: alteraciones de la función sexual. Raras: ginecomastia.
<b><i>Trastornos hepatobiliares</i></b>	Raras: hepatitis

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, hiperplasia gingival y leucopenia.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las 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. 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 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 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.

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 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.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas del calcio: derivados de benzotiazepina.

Código ATC: C08D B01

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 intraventricular.

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.

### 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, hidrocloreurotiaza, fenilbutazona, ácido salicílico, propranolol o warfarina. Diltiazem (como 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 (como 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 glucurónidos 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.

### Farmacocinética específica

Tras la administración repetida a voluntarios sanos de 1 comprimido cada 24 horas de Carrelton Retard 240 mg durante 7 días, se alcanza el estado de equilibrio entre el 2º y 3er día, obteniéndose valores de  $C_{max}$  ss de  $229,20 \pm 9,26$  ng/ml, con  $T_{max}$  a las  $4,40 \pm 0,23$  h y AUC 0-24 de  $2492,00 \pm 83,18$  ng/ml/h.



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

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Durante los estudios de reproducción, el 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. No se observó deterioro de la fertilidad en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg/día.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Estearato de magnesio  
Aceite de ricino hidrogenado  
Lactosa monohidrato  
Hidroxipropil celulosa (E463)  
Hidroxipropilmetil celulosa (hipromelosa) (E-464)  
Etilcelulosa  
Copolímero metacrilato amónico tipo A (Eudragit RL)  
Goma laca  
Triacetina  
Carbomer 934P  
Talco (E-553b)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No se requieren condiciones especiales de conservación.

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

Estuche de cartón conteniendo comprimidos de liberación prolongada dispuestos en placas de blíster de PVC/PVDC y aluminio. Envases con 20 y 30 comprimidos.

### **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**

Alfasigma España, S.L.  
Avda. Diagonal 490  
08006 Barcelona

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

60.742

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

1 de Octubre de 1995 / 26 de Agosto de 2010

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

Junio 2021