

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Tilazem[®]
Diltiazem
Tabletas
90 mg y 180 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

TILAZEM[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Clorhidrato de Diltiazem

3. FORMA FARMACEÚTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Clorhidrato de diltiazem</i>	<i>90 mg</i>	<i>180 mg</i>
Excipiente (c.s.p.)	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPEÚTICAS

Angina de pecho inestable inclusive la causada por espasmo arterial coronario o post infarto:

El diltiazem está indicado para el tratamiento de la angina de pecho debida a espasmo arterial coronario. Se ha demostrado que diltiazem es efectivo para el tratamiento del espasmo arterial coronario que se presenta como angina variante de Prinzmetal (angina de reposo con elevación del segmento ST que aparece durante el evento).

Angina crónica estable (angina clásica asociada a esfuerzo):

El diltiazem está indicado para el manejo de la angina crónica estable en aquellos pacientes que no toleran tratamiento con beta bloqueadores y/o nitratos, o que permanecen con síntomas a pesar de recibir dosis adecuadas de estos medicamentos.

Hipertensión arterial:

El diltiazem está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial. Puede usarse solo o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos, tales como diuréticos.

Trasplante de Riñón

El diltiazem está indicado en la prevención de rechazo posterior a trasplante de riñón. El diltiazem está indicado en la reducción de la nefrotoxicidad por ciclosporina A durante la terapia inmunosupresora posterior al trasplante de riñón.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacodinámicas

Se cree que los beneficios terapéuticos alcanzados con diltiazem se relacionan con su capacidad de inhibir la entrada de iones de calcio durante la despolarización de la membrana del músculo cardíaco y vascular liso.

Mecanismo de acción

No obstante que aún están por delinearse los mecanismos precisos de sus efectos antianginosos, se cree que diltiazem actúa de las siguientes formas:

Angina por espasmo en la arteria coronaria: Se ha demostrado que diltiazem es un potente dilatador de las arterias coronarias tanto a nivel epicárdico como subendocárdico. El espasmo arterial coronario espontáneo, así como el inducido por ergonovina, son inhibidos por diltiazem.

Angina de esfuerzo: El diltiazem ha demostrado producir incrementos en la tolerancia al ejercicio, probablemente debido a su capacidad para reducir la demanda de oxígeno. Esto último se logra por reducción en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial sistémicas con carga máxima y submáxima de trabajo durante el ejercicio .

Hipertensión: El efecto antihipertensivo de diltiazem se logra principalmente mediante relajación del músculo liso vascular, y el resultado es la disminución de la resistencia vascular periférica. La magnitud de la reducción de la presión arterial se relaciona con el grado de hipertensión; de tal forma, sujetos con hipertensión experimentan un efecto antihipertensivo, mientras que solo existe un descenso modesto de la presión arterial en sujetos normotensos.

En modelos animales, el diltiazem interfiere con la corriente lenta de entrada (despolarizante) en tejido excitable. Esto causa desacoplamiento de la excitación-contracción en diversos tejidos del miocardio sin cambios en la configuración del potencial de acción. El diltiazem produce relajación en el músculo liso vascular coronario y dilatación de las arterias coronarias grandes y pequeñas a niveles terapéuticos que causan poco o ningún efecto inotrópico negativo. Los aumentos resultantes del flujo sanguíneo coronario (epicárdico y subendocárdico) aparecen en modelos isquémicos y no isquémicos y están acompañados por reducciones dependientes de la dosis de la presión sistemática arterial y reducciones de la resistencia periférica.

Efectos hemodinámicos y electrofisiológicos

Al igual que otros antagonistas del calcio, el diltiazem reduce la conducción sinoatrial y AV en tejidos aislados y tiene un efecto inotrópico negativo en preparaciones aisladas. En el animal intacto se puede ver una prolongación del intervalo AH a dosis mayores.

En humanos, el diltiazem evita el espasmo arterial coronario espontáneo y el producido por ergonovina. Ocasiona un descenso en la resistencia vascular periférica y una modesta reducción de la presión arterial y, en estudios de tolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, reduce el producto de la frecuencia cardíaca / presión arterial para cualquier carga de trabajo realizada. Los estudios a la fecha, principalmente los efectuados en pacientes con buena función ventricular, no han revelado evidencia alguna de efecto inotrópico negativo; el gasto cardíaco, la fracción de eyección y la presión diastólica final del ventrículo izquierdo no han sido afectadas. La frecuencia cardíaca en reposo no se modifica usualmente, o sólo ocurre en grado leve por el uso de diltiazem.

La administración oral crónica de diltiazem en dosis de hasta 360 mg/día ha provocado pequeños incrementos en el intervalo PR, pero no ha ocasionado una prolongación anormal.

El diltiazem produce efectos anti-hipertensivos en las posiciones supino y erguido. El efecto de hipotensión postural al asumir de modo repentino la posición de sentado se observa con poca frecuencia. No hay reflejo de taquicardia asociado con los efectos antihipertensivos crónicos. El diltiazem produce descenso de la resistencia vascular, incremento del gasto cardiaco (mediante incremento del volumen latido), y produce un ligero descenso o no produce cambio en la frecuencia cardiaca. Durante el ejercicio dinámico, los incrementos de la presión diastólica se inhiben mientras que la presión sistólica máxima alcanzable, generalmente se reduce. Durante el ejercicio máximo la frecuencia cardiaca no cambia o disminuye ligeramente. La administración crónica no produce cambios o incrementos de las concentraciones de catecolaminas plasmáticas. No se ha observado incremento de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona.

Propiedades Farmacocinéticas

ABSORCIÓN

El diltiazem está sujeto a un efecto de metabolismo de primer paso extenso, dando una biodisponibilidad absoluta (en comparación con una dosificación IV) de aproximadamente 40%. Las dosis orales únicas de entre 30 mg y 120 mg de diltiazem dan como resultado niveles plasmáticos detectables dentro de 30 a 60 minutos y niveles plasmáticos pico 2 a 3 horas después de su administración. Existe una relación dosis – efecto lineal cuando se administran dosis únicas de diltiazem superiores a 60 mg; una dosis de 120 mg proporciona niveles plasmáticos 3 veces superiores a los que proporciona una dosis de 60 mg.

DISTRIBUCIÓN

Estudios *in vitro* han demostrado que diltiazem se une en un 70 a 80% a las proteínas plasmáticas. Estudios de unión competitiva también han demostrado que la unión de diltiazem no se altera debido a concentraciones terapéuticas de digoxina, hidroclorotiazida, fenilbutazona, propranolol, ácido salicílico o warfarina. Los niveles plasmáticos terapéuticos de diltiazem parecen estar en el rango de 50 ng/mL a 200 ng/ml.

METABOLISMO

El diltiazem está sujeto a un metabolismo hepático extenso y sufre biotransformación por el citocromo P-450 (CYP) 3A4 en donde, solamente del 2% al 4% del medicamento aparece en la orina sin modificación. En casos de daño hepático severo, se puede prever un retraso en el tiempo de biotransformación. El desacetildiltiazem también está presente en el plasma a niveles de 10% a 20% del fármaco original y posee una potencia de 25% a 50% como vasodilatador coronario comparado con diltiazem.

Excreción

La vida media de eliminación plasmática después de administración de dosis únicas o repetidas del medicamento, es de aproximadamente 3.5 horas.

6. CONTRAINDICACIONES

El diltiazem está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento
- Con síndrome del nodo enfermo, excepto cuando tengan un marcapaso ventricular funcionando
- Con bloqueo AV de segundo o de tercer grado, excepto cuando tengan un marcapaso ventricular funcionando
- Con hipotensión (presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg)
- Con infarto agudo al miocardio
- Con congestión pulmonar documentada mediante rayos X al momento de su hospitalización

7. PRECAUCIONES GENERALES

Conducción cardíaca: El diltiazem prolonga los periodos refractarios del nodo AV sin prolongar de modo significativo el tiempo de recuperación del nodo sinusal, excepto en los pacientes con el

síndrome de seno enfermo. Este efecto puede ocasionar raramente frecuencias cardiacas anormalmente bajas (particularmente en pacientes con síndrome del seno enfermo) o con bloqueo AV de segundo o tercer grados. El uso concomitante de diltiazem con beta bloqueadores o digital puede ocasionar efectos aditivos sobre la conducción cardiaca (ver sección **Interacciones Medicamentosas y de otro Género**).

Insuficiencia cardiaca congestiva: Aunque el diltiazem posee efecto inotrópico negativo en las preparaciones tisulares aisladas de animales, los estudios hemodinámicos en humanos con función ventricular normal no han mostrado reducción ya sea en el índice cardíaco o en efectos negativos de modo consistente sobre la contractilidad (dp/dt). Es limitada la experiencia en el uso de diltiazem solo o en combinación con beta bloqueadores en pacientes con alteraciones de la función ventricular. Debe tenerse precaución cuando se emplea el medicamento en este tipo de pacientes.

Hipotensión: El descenso en la presión arterial asociado con el tratamiento con diltiazem puede originar hipotensión sintomática.

Insuficiencia hepática aguda: En raras ocasiones, se han observado elevaciones significativas en las enzimas hepáticas, tales como fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa (DHL), transaminasa glutamato-oxalacetato sérica (TGO), transaminasa glutámica-pirúvica sérica (TGP) y otros fenómenos consistentes con insuficiencia hepática aguda. Estas reacciones han sido reversibles una vez que se suspende la administración del medicamento.

Monitoreo de los Parámetros de Laboratorio: El diltiazem se metaboliza extensamente en el hígado y se excreta por vía renal y biliar. Como en el caso de todos los medicamentos que se administran por periodos prolongados, requiere de monitoreo de los parámetros de laboratorio en intervalos regulares.

Generales: Los eventos dermatológicos pueden tener carácter transitorio y desaparecer a pesar del uso continuo de diltiazem. No obstante, también se han reportado poco frecuentemente erupciones cutáneas que evolucionaron a eritema multiforme y/o dermatitis exfoliativa (necrólisis epidérmica). En caso de persistir una reacción dermatológica, debe suspenderse la administración del medicamento (ver sección **Reacciones secundarias y adversas**).

El medicamento debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos de motor o utilizar maquinaria

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de diltiazem en la habilidad de manejar o uso de maquinaria.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo. - No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas; por lo que el uso de diltiazem durante el embarazo sólo si el beneficio del paciente justifica algún riesgo de la madre y del feto.

Lactancia. - El diltiazem se excreta en la leche humana. Un reporte sugiere que las concentraciones en la leche materna pueden aproximarse a las concentraciones séricas, por lo que deben instaurarse métodos alternativos de alimentación para los lactantes.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En los estudios realizados hasta la fecha, se han presentado raramente eventos adversos graves; no obstante, debe mencionarse que se han excluido de estos estudios a los pacientes con algún trastorno de la función ventricular y de la conducción cardíaca.

En 900 pacientes con hipertensión arterial, los eventos adversos más comunes fueron:

Clase de sistema orgánico del MedDRA	Efectos indeseables
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea (8%), mareo* (6%)
<i>Trastornos cardíacos</i>	Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado (3%), bradicardia sinusal* (3%)
<i>Trastornos vasculares</i>	Ruborización (3%)
<i>Trastornos generales y problemas del sitio de administración</i>	Astenia (5%), edema* (9%)

*Solamente el edema y tal vez la bradicardia y el mareo estuvieron relacionados con la dosis.

Los eventos adversos más frecuentes (> 1%) observados en estudios clínicos en más de 2100 pacientes con angina e hipertensos que recibieron diltiazem fueron:

Clase de sistema orgánico del MedDRA	Efectos indeseables
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea (4,5%), mareo (3,4%)
<i>Trastornos cardíacos</i>	Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado (1,8%), bradicardia (1,5%)
<i>Trastornos vasculares</i>	Ruborización (1,7%)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náusea (1,6%)
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	Erupción cutánea (1,5%)
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y el hueso</i>	Inflamación de las articulaciones
<i>Trastornos generales y problemas del sitio de administración</i>	Astenia (2,8%), fatiga, edema (5,4%)

Algunos eventos adversos menos frecuentes fueron:

Clase de sistema orgánico del MedDRA	Efectos indeseables
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Anorexia, hiperglicemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Estado confusional, depresión, alucinación, insomnio, nerviosismo, cambio de personalidad, trastorno del sueño
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Amnesia, parestesia, somnolencia, síncope, temblor
<i>Trastornos oculares</i>	Ambliopía, irritación ocular
<i>Trastornos del oído y el laberinto</i>	Tinnitus
<i>Trastornos cardíacos</i>	Angina del pecho, arritmia, bloqueo atrio-ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, extrasístoles, palpitaciones, paro sinusal, taquicardia
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipotensión

<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>	Disnea, epistaxis, congestión nasal
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Constipación, diarrea, dispepsia, vómito
<i>Trastornos hepato biliares</i>	Enfermedad granulomatosa hepática
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	angioedema, eritema multiforme, petequias, prurito, reacción de fotosensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, urticaria
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y el hueso</i>	artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Nicturia, poliuria
<i>Trastornos del sistema reproductivo y la mama</i>	ginecomastia, disfunción sexual
<i>Trastornos generales y problemas del sitio de administración</i>	Trastorno de la marcha
<i>Investigaciones (laboratorio)</i>	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de peso (Ver la sección Precauciones generales)

En la experiencia posterior a la comercialización se han informado los siguientes efectos indeseables adicionales:

Frecuencia: se desconoce.

Clase de sistema orgánico del MedDRA	Efectos indeseables
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Hiperplasia gingival
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	mioclonía, trastorno extrapiramidal
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	Pustulosis exantemática generalizada aguda

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Debido al potencial de efectos aditivos, debe prestarse especial cuidado a los ajustes de dosis en los pacientes que reciben de modo concomitante cualquier agente (s) que se sepa afecta la contractilidad cardíaca y/o conducción.

El diltiazem experimenta biotransformación por función oxidasa mixta en el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). El diltiazem puede causar inhibición competitiva del metabolismo de medicamentos concomitantes que siguen la misma ruta de biotransformación, incrementando su concentración plasmática. Lo extenso de la interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto en CYP3A4.

Ivabradina

Diltiazem e ivabradina, ambos se asociación con un efecto de disminución de la frecuencia cardíaca. Además, el uso concomitante de diltiazem con ivabradina aumenta la exposición (C_{max}).

ABC) de la ivabradina debido a la inhibición de CYP3A4, que puede resultar en un descenso adicional de la frecuencia cardíaca. Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Beta bloqueadores:

Existen pocos estudios controlados sobre la efectividad del uso concomitante de diltiazem y beta bloqueadores o de la seguridad del empleo de esta combinación en pacientes con disfunción ventricular o alteraciones de la conducción.

La administración del clorhidrato de diltiazem en forma concomitante con propranolol en voluntarios sanos causó incremento de los niveles de propranolol en todos los sujetos y un incremento de su biodisponibilidad aproximadamente en el 50% de éstos. Si este tratamiento combinado se inicia o suspende en forma concomitante con propranolol, deben realizarse ajustes de la dosis de propranolol (ver sección **Precauciones generales**).

Antagonistas H2:

Un estudio en voluntarios sanos demostró un incremento significativo en las concentraciones pico de diltiazem (58%) y el área bajo la curva (ABC) (53%) después de la administración durante 1 semana de cimetidina a dosis de 1,200 mg/día y diltiazem 60 mg/día. La administración de ranitidina produjo incrementos menores y poco significativos. Los pacientes que reciben tratamiento con diltiazem deben ser vigilados estrechamente a causa de los cambios de los efectos farmacológicos al inicio y final del tratamiento con cimetidina. Siempre deben realizarse ajustes de las dosis de diltiazem.

Digital:

Dado que existen resultados contradictorios con respecto al efecto de la administración de diltiazem sobre los niveles séricos de digoxina, se recomienda que dichos niveles se monitoreen al inicio, en el ajuste y al suspender el tratamiento con diltiazem para evitar tener efectos supra o subterapéuticos.

Anestésicos:

La depresión de la contractilidad cardíaca, conducción y automaticidad, así como la dilatación vascular asociada con el uso de anestésicos puede potenciarse por la administración de bloqueadores de canales de calcio. Cuando se usan de modo concomitante, los anestésicos y los bloqueadores de canales de calcio deben realizarse ajustes de dosis de modo cuidadoso.

Ciclosporina:

En pacientes sometidos a trasplante renal que reciben ambos medicamentos de forma concomitante, la administración de diltiazem, produce un incremento de los niveles séricos de ciclosporina hasta un 30%. En consecuencia, la dosis de ciclosporina debe reducirse cuando se administren diltiazem y ciclosporina de modo concomitante.

Carbamacepina:

El uso concomitante de diltiazem y carbamacepina puede incrementar los niveles plasmáticos de carbamacepina y en consecuencia, el riesgo de toxicidad.

Warfarina, Rifampicina y Litio:

Existen reportes en la literatura de interacciones de diltiazem con warfarina, rifampicina y litio.

Estatinas:

Diltiazem es un inhibidor del CYP3A4 y ha mostrado que aumenta de manera significativa el ABC de algunas estatinas. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis con estatinas metabolizadas por CYP3A4 puede aumentar con el uso concomitante de diltiazem. Cuando sea posible, utilice estatinas que no sean metabolizadas por CYP3A4 junto con diltiazem; de otro modo, debería considerarse un ajuste de la dosis tanto de diltiazem como de la estatina, junto con un monitoreo estrecho en busca de cualquier signo o síntoma de eventos adversos relacionados con estatinas.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Ver Sección **Reacciones secundarias y adversas; Metabólico/Nutricional y Precauciones generales.**

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS Y TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Un estudio de 24 semanas en ratas y un estudio de 21 meses en ratones no revelaron evidencia de carcinogenicidad. Tampoco hubo respuesta mutagénica en las pruebas bacteriológicas *in vitro*. No se observó efecto sobre la fertilidad en ratas.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: oral.

Enfermedad cardíaca isquémica (angina de pecho por esfuerzo debida a enfermedad coronaria aterosclerótica o a angina de pecho en reposo, debida a espasmo arterial coronario)

La dosis inicial es de 120 mg/día en dosis iguales divididas, administradas de preferencia antes de los alimentos y antes de acostarse; las dosis deben incrementarse gradualmente en fracciones iguales (de 2 a 4 veces al día), en intervalos de 1 a 2 días, hasta, obtener la respuesta óptima. Los rangos de dosis óptimos se encuentran entre 180 mg/día a 360 mg/día. En algunos casos, se pueden administrar dosis hasta de 480 mg/día.

Hipertensión arterial:

La dosis deberá ajustarse de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

La dosis inicial es de 120 mg/día a 240 mg/día en dosis iguales divididas, administradas de preferencia antes de los alimentos y antes de acostarse. El efecto antihipertensivo máximo se observa habitualmente a los 14 días de tratamiento crónico; en consecuencia, los ajustes de la dosis deben programarse en consistencia con lo anterior. El rango de dosis habitual es de 240 mg/día a 360 mg/día.

Existe un efecto anti-hipertensivo aditivo cuando se administra diltiazem con otros medicamentos antihipertensivos. Por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de diltiazem o del (de los) antihipertensivo (s) concomitante (s) cuando se agregue uno u otro.

Trasplante de riñón

La dosis inicial es de 120 mg por día dividida en dos dosis iguales. Dependiendo de la presión arterial del paciente, la dosis puede ser incrementada a un máximo de 360 mg/día administrados en tres dosis divididas iguales. El rango óptimo es de 180 mg/día a 360 mg/día.

Uso concomitante con otros medicamentos cardiovasculares:

1. Terapia con Nitroglicerina: Se puede tomar nitroglicerina (NTG) sublingual, cuando sea necesario, para abortar los ataques agudos de angina, al estar bajo tratamiento con diltiazem.
2. Terapia profiláctica con nitratos. Aunque no se dispone de estudios controlados para evaluar la eficacia antianginosa de esta combinación, se puede administrar simultáneamente diltiazem con nitratos de corta o retardada acción.

POBLACIÓN ESPECIAL

Uso en Insuficiencia Renal

No se dispone de datos concernientes a los requerimientos de dosis en pacientes con disminución de la función renal. Si debe emplearse el medicamento en este tipo de pacientes, deben efectuarse ajustes de la dosis cuidadosamente.

Uso en Insuficiencia Hepática

No se dispone de datos concernientes a los requerimientos de dosis en pacientes con disminución de la función hepática. Si debe emplearse el medicamento en este tipo de pacientes, deben efectuarse ajustes de la dosis cuidadosamente.

Uso en Niños

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

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:

La experiencia de sobredosis con diltiazem después de su ingesta oral es limitada. Dosis únicas de 300 mg han sido bien toleradas por voluntarios sanos. En caso de sobredosis o respuesta exagerada se recomiendan medidas de sostén, adicionales al lavado gástrico.

Se podrán considerar las siguientes medidas adicionales:

Bradicardia: Administrar atropina (0.60-1.0 mg). Si no hay respuesta al bloqueo vagal, administrar isoproterenol con precaución.

Bloqueo AV de alto grado: Iniciar el mismo tratamiento recomendado para bradicardia; bloqueo AV fijo de alto grado deberá ser tratado con marcapaso cardiaco.

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

Hipotensión: Administrar vasopresores (por ejemplo, dopamina o bitartrato de levarterenol).

El régimen de tratamiento y las dosis dependerán de la gravedad de la situación clínica.

15. PRESENTACIONES

Caja con 10 tabletas (de liberación prolongada) de 180 mg.

Caja con 20 tabletas (de liberación prolongada) de 90 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco.

Protéjase de la luz

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 324M86 SSA IV
®Marca Registrada

Clave de IPP: 13300415J0042
Fecha de aprobación: 31 de Julio de 2017

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Victor Cesar Moreno Ortiz
Fecha de elaboración:	14 de Marzo del 2016
Médico que revisó y aprobó:	Georgina Chi
Fecha de Aprobación:	16 de Marzo del 2016
Referencia:	CDS 7 (18Feb16)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en los rubros de Farmacocinética y Farmacodinámia, precauciones generales, interacciones medicamentosas y de otro género

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Tilazem[®]
Diltiazem
Tabletas
90 mg y 180 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

TILAZEM[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Clorhidrato de Diltiazem

3. FORMA FARMACEÚTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Clorhidrato de diltiazem</i>	90 mg	180 mg
Excipiente (c.s.p.)	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPEÚTICAS

Angina de pecho inestable inclusive la causada por espasmo arterial coronario o post infarto:

El diltiazem está indicado para el tratamiento de la angina de pecho debida a espasmo arterial coronario. Se ha demostrado que diltiazem es efectivo para el tratamiento del espasmo arterial coronario que se presenta como angina variante de Prinzmetal (angina de reposo con elevación del segmento ST que aparece durante el evento).

Angina crónica estable (angina clásica asociada a esfuerzo):

El diltiazem está indicado para el manejo de la angina crónica estable en aquellos pacientes que no toleran tratamiento con beta bloqueadores y/o nitratos, o que permanecen con síntomas a pesar de recibir dosis adecuadas de estos medicamentos.

Hipertensión arterial:

El diltiazem está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial. Puede usarse solo o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos, tales como diuréticos.

Trasplante de Riñón

El diltiazem está indicado en la prevención de rechazo posterior a trasplante de riñón. El diltiazem está indicado en la reducción de la nefrotoxicidad por ciclosporina A durante la terapia inmunosupresora posterior al trasplante de riñón.

5. CONTRAINDICACIONES

El diltiazem está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento

- Con síndrome del nodo enfermo, excepto cuando tengan un marcapaso ventricular funcionando
- Con bloqueo AV de segundo o de tercer grado, excepto cuando tengan un marcapaso ventricular funcionando
- Con hipotensión (presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg)
- Con infarto agudo al miocardio
- Con congestión pulmonar documentada mediante rayos X al momento de su hospitalización

6. PRECAUCIONES GENERALES

Conducción cardíaca: El diltiazem prolonga los periodos refractarios del nodo AV sin prolongar de modo significativo el tiempo de recuperación del nodo sinusal, excepto en los pacientes con el síndrome de seno enfermo. Este efecto puede ocasionar raramente frecuencias cardíacas anormalmente bajas (particularmente en pacientes con síndrome del seno enfermo) o con bloqueo AV de segundo o tercer grados. El uso concomitante de diltiazem con beta bloqueadores o digital puede ocasionar efectos aditivos sobre la conducción cardíaca (ver sección **Interacciones Medicamentosas y de otro Género**).

Insuficiencia cardíaca congestiva: Aunque el diltiazem posee efecto inotrópico negativo en las preparaciones tisulares aisladas de animales, los estudios hemodinámicos en humanos con función ventricular normal no han mostrado reducción ya sea en el índice cardíaco o en efectos negativos de modo consistente sobre la contractilidad (dp/dt). Es limitada la experiencia en el uso de diltiazem solo o en combinación con beta bloqueadores en pacientes con alteraciones de la función ventricular. Debe tenerse precaución cuando se emplea el medicamento en este tipo de pacientes.

Hipotensión: El descenso en la presión arterial asociado con el tratamiento con diltiazem puede originar hipotensión sintomática.

Insuficiencia hepática aguda: En raras ocasiones, se han observado elevaciones significativas en las enzimas hepáticas, tales como fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa (DHL), transaminasa glutamato-oxalacetato sérica (TGO), transaminasa glutámica-pirúvica sérica (TGP) y otros fenómenos consistentes con insuficiencia hepática aguda. Estas reacciones han sido reversibles una vez que se suspende la administración del medicamento.

Monitoreo de los Parámetros de Laboratorio: El diltiazem se metaboliza extensamente en el hígado y se excreta por vía renal y biliar. Como en el caso de todos los medicamentos que se administran por periodos prolongados, requiere de monitoreo de los parámetros de laboratorio en intervalos regulares.

Generales: Los eventos dermatológicos pueden tener carácter transitorio y desaparecer a pesar del uso continuo de diltiazem. No obstante, también se han reportado poco frecuentemente erupciones cutáneas que evolucionaron a eritema multiforme y/o dermatitis exfoliativa (necrólisis epidérmica). En caso de persistir una reacción dermatológica, debe suspenderse la administración del medicamento (ver sección **Reacciones secundarias y adversas**).

El medicamento debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos de motor o utilizar maquinaria

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de diltiazem en la habilidad de manejar o uso de maquinaria.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo. - No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas; por lo que el uso de diltiazem durante el embarazo sólo si el beneficio del paciente justifica algún riesgo de la madre y del feto.

Lactancia. - El diltiazem se excreta en la leche humana. Un reporte sugiere que las concentraciones en la leche materna pueden aproximarse a las concentraciones séricas, por lo que deben instaurarse métodos alternativos de alimentación para los lactantes.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En los estudios realizados hasta la fecha, se han presentado raramente eventos adversos graves; no obstante, debe mencionarse que se han excluido de estos estudios a los pacientes con algún trastorno de la función ventricular y de la conducción cardiaca.

En 900 pacientes con hipertensión arterial, los eventos adversos más comunes fueron:

Clase de sistema orgánico del MedDRA	Efectos indeseables
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea (8%), mareo* (6%)
<i>Trastornos cardiacos</i>	Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado (3%), bradicardia sinusal* (3%)
<i>Trastornos vasculares</i>	Ruborización (3%)
<i>Trastornos generales y problemas del sitio de administración</i>	Astenia (5%), edema* (9%)

*Solamente el edema y tal vez la bradicardia y el mareo estuvieron relacionados con la dosis.

Los eventos adversos más frecuentes (> 1%) observados en estudios clínicos en más de 2100 pacientes con angina e hipertensos que recibieron diltiazem fueron:

Clase de sistema orgánico del MedDRA	Efectos indeseables
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea (4,5%), mareo (3,4%)
<i>Trastornos cardiacos</i>	Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado (1,8%), bradicardia (1,5%)
<i>Trastornos vasculares</i>	Ruborización (1,7%)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náusea (1,6%)
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	Erupción cutánea (1,5%)
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y el hueso</i>	Inflamación de las articulaciones
<i>Trastornos generales y problemas del sitio de administración</i>	Astenia (2,8%), fatiga, edema (5,4%)

Algunos eventos adversos menos frecuentes fueron:

Clase de sistema orgánico del MedDRA	Efectos indeseables
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Anorexia, hiperglicemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Estado confusional, depresión, alucinación, insomnio, nerviosismo, cambio de personalidad, trastorno del sueño

<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Amnesia, parestesia, somnolencia, síncope, temblor
<i>Trastornos oculares</i>	Ambliopía, irritación ocular
<i>Trastornos del oído y el laberinto</i>	Tinnitus
<i>Trastornos cardíacos</i>	Angina del pecho, arritmia, bloqueo atrio-ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, extrasístoles, palpitaciones, paro sinusal, taquicardia
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>	Disnea, epistaxis, congestión nasal
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Constipación, diarrea, dispepsia, vómito
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Enfermedad granulomatosa hepática
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	angioedema, eritema multiforme, petequias, prurito, reacción de fotosensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, urticaria
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y el hueso</i>	artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Nicturia, poliuria
<i>Trastornos del sistema reproductivo y la mama</i>	ginecomastia, disfunción sexual
<i>Trastornos generales y problemas del sitio de administración</i>	Trastorno de la marcha
<i>Investigaciones (laboratorio)</i>	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de peso (Ver la sección Precauciones generales)

En la experiencia posterior a la comercialización se han informado los siguientes efectos indeseables adicionales:

Frecuencia: se desconoce.

Clase de sistema orgánico del MedDRA	Efectos indeseables
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Hiperplasia gingival
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	mioclonía, trastorno extrapiramidal
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	Pustulosis exantemática generalizada aguda

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Debido al potencial de efectos aditivos, debe prestarse especial cuidado a los ajustes de dosis en los pacientes que reciben de modo concomitante cualquier agente (s) que se sepa afecta la contractilidad cardíaca y/o conducción.

El diltiazem experimenta biotransformación por función oxidasa mixta en el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). El diltiazem puede causar inhibición competitiva del metabolismo de medicamentos concomitantes que siguen la misma ruta de biotransformación, incrementando su concentración plasmática. Lo extenso de la interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto en CYP3A4.

Ivabradina

Diltiazem e ivabradina, ambos se asociación con un efecto de disminución de la frecuencia cardiaca. Además, el uso concomitante de diltiazem con ivabradina aumenta la exposición (C_{max} , ABC) de la ivabradina debido a la inhibición de CYP3A4, que puede resultar en un descenso adicional de la frecuencia cardiaca. Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Beta bloqueadores:

Existen pocos estudios controlados sobre la efectividad del uso concomitante de diltiazem y beta bloqueadores o de la seguridad del empleo de esta combinación en pacientes con disfunción ventricular o alteraciones de la conducción.

La administración del clorhidrato de diltiazem en forma concomitante con propranolol en voluntarios sanos causó incremento de los niveles de propranolol en todos los sujetos y un incremento de su biodisponibilidad aproximadamente en el 50% de éstos. Si este tratamiento combinado se inicia o suspende en forma concomitante con propranolol, deben realizarse ajustes de la dosis de propranolol (ver sección **Precauciones generales**).

Antagonistas H2:

Un estudio en voluntarios sanos demostró un incremento significativo en las concentraciones pico de diltiazem (58%) y el área bajo la curva (ABC) (53%) después de la administración durante 1 semana de cimetidina a dosis de 1,200 mg/día y diltiazem 60 mg/día. La administración de ranitidina produjo incrementos menores y poco significativos. Los pacientes que reciben tratamiento con diltiazem deben ser vigilados estrechamente a causa de los cambios de los efectos farmacológicos al inicio y final del tratamiento con cimetidina. Siempre deben realizarse ajustes de las dosis de diltiazem.

Digital:

Dado que existen resultados contradictorios con respecto al efecto de la administración de diltiazem sobre los niveles séricos de digoxina, se recomienda que dichos niveles se monitoreen al inicio, en el ajuste y al suspender el tratamiento con diltiazem para evitar tener efectos supra o subterapéuticos.

Anestésicos:

La depresión de la contractilidad cardiaca, conducción y automaticidad, así como la dilatación vascular asociada con el uso de anestésicos puede potenciarse por la administración de bloqueadores de canales de calcio. Cuando se usan de modo concomitante, los anestésicos y los bloqueadores de canales de calcio deben realizarse ajustes de dosis de modo cuidadoso.

Ciclosporina:

En pacientes sometidos a trasplante renal que reciben ambos medicamentos de forma concomitante, la administración de diltiazem, produce un incremento de los niveles séricos de ciclosporina hasta un 30%. En consecuencia, la dosis de ciclosporina debe reducirse cuando se administren diltiazem y ciclosporina de modo concomitante.

Carbamacepina:

El uso concomitante de diltiazem y carbamacepina puede incrementar los niveles plasmáticos de carbamacepina y en consecuencia, el riesgo de toxicidad.

Warfarina, Rifampicina y Litio:

Existen reportes en la literatura de interacciones de diltiazem con warfarina, rifampicina y litio.

Estatinas:

Diltiazem es un inhibidor del CYP3A4 y ha mostrado que aumenta de manera significativa el ABC de algunas estatinas. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis con estatinas metabolizadas por CYP3A4 puede aumentar con el uso concomitante de diltiazem. Cuando sea posible, utilice estatinas que no sean metabolizadas por CYP3A4 junto con diltiazem; de otro modo, debería considerarse un ajuste de la dosis tanto de diltiazem como de la estatina, junto con un monitoreo estrecho en busca de cualquier signo o síntoma de eventos adversos relacionados con estatinas.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS Y TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Un estudio de 24 semanas en ratas y un estudio de 21 meses en ratones no revelaron evidencia de carcinogenicidad. Tampoco hubo respuesta mutagénica en las pruebas bacteriológicas *in vitro*. No se observó efecto sobre la fertilidad en ratas.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: oral.

Enfermedad cardíaca isquémica (angina de pecho por esfuerzo debida a enfermedad coronaria aterosclerótica o a angina de pecho en reposo, debida a espasmo arterial coronario)

La dosis inicial es de 120 mg/día en dosis iguales divididas, administradas de preferencia antes de los alimentos y antes de acostarse; las dosis deben incrementarse gradualmente en fracciones iguales (de 2 a 4 veces al día), en intervalos de 1 a 2 días, hasta, obtener la respuesta óptima. Los rangos de dosis óptimos se encuentran entre 180 mg/día a 360 mg/día. En algunos casos, se pueden administrar dosis hasta de 480 mg/día.

Hipertensión arterial:

La dosis deberá ajustarse de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

La dosis inicial es de 120 mg/día a 240 mg/día en dosis iguales divididas, administradas de preferencia antes de los alimentos y antes de acostarse. El efecto antihipertensivo máximo se observa habitualmente a los 14 días de tratamiento crónico; en consecuencia, los ajustes de la dosis deben programarse en consistencia con lo anterior. El rango de dosis habitual es de 240 mg/día a 360 mg/día.

Existe un efecto anti-hipertensivo aditivo cuando se administra diltiazem con otros medicamentos antihipertensivos. Por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de diltiazem o del (de los) antihipertensivo (s) concomitante (s) cuando se agregue uno u otro.

Trasplante de riñón

La dosis inicial es de 120 mg por día dividida en dos dosis iguales. Dependiendo de la presión arterial del paciente, la dosis puede ser incrementada a un máximo de 360 mg/día administrados en tres dosis divididas iguales. El rango óptimo es de 180 mg/día a 360 mg/día.

Uso concomitante con otros medicamentos cardiovasculares:

- 1 Terapia con Nitroglicerina: Se puede tomar nitroglicerina (NTG) sublingual, cuando sea necesario, para abortar los ataques agudos de angina, al estar bajo tratamiento con diltiazem.
- 2 Terapia profiláctica con nitratos. Aunque no se dispone de estudios controlados para evaluar la eficacia antianginosa de esta combinación, se puede administrar simultáneamente diltiazem con nitratos de corta o retardada acción.

POBLACIÓN ESPECIAL

Uso en Insuficiencia Renal

No se dispone de datos concernientes a los requerimientos de dosis en pacientes con disminución de la función renal. Si debe emplearse el medicamento en este tipo de pacientes, deben efectuarse ajustes de la dosis cuidadosamente.

Uso en Insuficiencia Hepática

No se dispone de datos concernientes a los requerimientos de dosis en pacientes con disminución de la función hepática. Si debe emplearse el medicamento en este tipo de pacientes, deben efectuarse ajustes de la dosis cuidadosamente.

Uso en Niños

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

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:

La experiencia de sobredosis con diltiazem después de su ingesta oral es limitada. Dosis únicas de 300 mg han sido bien toleradas por voluntarios sanos. En caso de sobredosis o respuesta exagerada se recomiendan medidas de sostén, adicionales al lavado gástrico.

Se podrán considerar las siguientes medidas adicionales:

Bradicardia: Administrar atropina (0.60-1.0 mg). Si no hay respuesta al bloqueo vagal, administrar isoproterenol con precaución.

Bloqueo AV de alto grado: Iniciar el mismo tratamiento recomendado para bradicardia; bloqueo AV fijo de alto grado deberá ser tratado con marcapaso cardiaco.

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

Hipotensión: Administrar vasopresores (por ejemplo, dopamina o bitartrato de levarterenol).

El régimen de tratamiento y las dosis dependerán de la gravedad de la situación clínica.

13. PRESENTACIONES

Caja con 10 tabletas (de liberación prolongada) de 180 mg.
Caja con 20 tabletas (de liberación prolongada) de 90 mg.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para médicos.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo y la lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

PFIZER, S.A. DE C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 324M86 SSA IV
®Marca Registrada

Clave de IPP: 13300415J0042
Fecha de aprobación: 31 de Julio de 2017

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Victor Cesar Moreno Ortiz
Fecha de elaboración:	14 de Marzo del 2016
Médico que revisó y aprobó:	Georgina Chi
Fecha de Aprobación:	16 de Marzo del 2016
Referencia:	CDS 7 (18Feb16)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en los rubros de Farmacocinética y Farmacodinámia, precauciones generales, interacciones medicamentosas y de otro género