

PROYECTO DE PROSPECTO

Incoril AP - Incoril AP 120 Diltiazem Clorhidrato 90 - 120 mg Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Incoril AP: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 90 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Lactosa, Punzó 4R, Opadry II YS-30-18056 White(*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

Incoril AP 120: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 120 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio; Lactosa, Laca Alumínica Eritrosina, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2). Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista de los canales de calcio con efecto antianginoso y antihipertensivo. Código ATC: C08DB01.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada.

Prevención y tratamiento de la angina de pecho, incluida la secundaria a vasoespasmio coronario (Angina de Prinzmetal).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Diltiazem tiene acciones farmacológicas similares a otros antagonistas de los canales de calcio. 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 producir frecuentemente bradicardia, prolongación del intervalo PR y bloqueo aurículoventricular (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.

1

IF-2020-38174270-APN/PERM#ANMAT

Ética al servicio de la salud

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.

Farmacocinética

Absorción

Incoril AP e **Incoril AP 120** (Diltiazem 90 y 120 mg respectivamente) fueron desarrollados en base a una matriz hidrofílica de liberación prolongada que permite obtener el efecto farmacológico deseado durante 24 horas con dos tomas diarias (1 comprimido cada 12 horas). Aproximadamente un 90% de la dosis oral de Diltiazem se absorbe en el tracto gastrointestinal. Debido a un importante metabolismo de primer paso en el hígado, la biodisponibilidad absoluta es de un 40% comparada con la dosis intravenosa.

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 una concentración plasmática 3 veces superior a la dosis de 60 mg.

Distribución

El 70-80% de Diltiazem se encuentra unido a proteínas plasmáticas y esta unión no se ve alterada por las concentraciones terapéuticas de digoxina, hidroclorotiazida, fenilbutazona, ácido salicílico, propranolol o warfarina. Diltiazem 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 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 glucorónidos 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.

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 vida media 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 de edad avanzada y pacientes con insuficiencia hepática y renal

La disminución del metabolismo de primer paso en pacientes de edad avanzada provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio. La vida media de eliminación puede estar aumentada en pacientes de edad avanzada, 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.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de Diltiazem se establece individualmente para cada paciente de acuerdo al cuadro clínico y según criterio médico.

Posología media de orientación:

-Tratamiento de la hipertensión arterial: la dosis inicial es de 120 a 180 mg al día (1 comprimido diario de **Incoril AP 120** o 1 comprimido de **Incoril AP** cada 12 horas), incrementando paulatinamente la dosis diaria, hasta obtener el efecto terapéutico deseado. El efecto antihipertensivo máximo se observa normalmente a los 14 días de tratamiento continuado, lo cual deberá ser tenido en cuenta ante la necesidad de ajustes posológicos. Aunque cada paciente puede responder a una dosis diferente, el rango de dosis de mantenimiento se encuentra entre 180 y 360 mg/día. La dosis máxima es de 480 mg/día.

El uso de Diltiazem con otro agente antihipertensivo puede producir un efecto antihipertensivo aditivo (ver “Interacciones medicamentosas”). Asimismo, el uso concomitante de Diltiazem u otro antihipertensivo, puede requerir un ajuste de dosis.

-Prevención y tratamiento de la angina de pecho: la dosis inicial es de 120 mg al día (1 comprimido diario de **Incoril AP 120**). La dosis se debe ajustar a las necesidades de cada paciente a intervalos de uno o dos días hasta obtener la respuesta óptima. Aunque cada paciente puede responder a una dosis diferente, el rango de dosis de mantenimiento se encuentra entre 180 y 360 mg/día. En la angina inestable se pueden llegar a administrar dosis de hasta 480 mg/día. De ser necesario pueden utilizarse en forma conjunta, otros antianginosos como nitroglicerina por vía sublingual, nitratos de acción corta y prolongada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Como consecuencia de la disminución de la biotransformación hepática, el grado de unión a proteínas y la mayor sensibilidad al efecto hipotensor en estos pacientes, se puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de Diltiazem, y de su efecto, por lo que se recomienda que el ajuste inicial de la dosis se haga con precaución (ver “Farmacocinética” y “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

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 “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”). Si fuese necesario administrar Diltiazem en un paciente con insuficiencia hepática, 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. Puesto que Diltiazem se elimina mayoritariamente por vía renal podría producirse una acumulación de los metabolitos activos, por este motivo, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución (ver “Farmacocinética” y “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Población pediátrica

Puesto que no se ha establecido la eficacia y seguridad de uso de Diltiazem en niños, este medicamento no debe utilizarse en esta población.

Modo de administración

Incoril AP o **Incoril AP 120** se debe administrar por vía oral con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso con agua), preferentemente antes de las comidas y a la misma hora cada día,

sin masticar, partir, triturar o intentar disolver el comprimido recubierto de liberación prolongada.

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de hipersensibilidad al Diltiazem o a algún componente de la formulación.
- Síndrome de disfunción sinusal excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- Insuficiencia cardíaca congestiva con edema pulmonar o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bradicardia severa (inferior a 40 latidos por minutos).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Shock.
- Uso concomitante con dantroleno (perfusión) (ver “Interacciones medicamentosas”).
- Combinación con ivabradina (ver “Interacciones medicamentosas”).
- Infarto agudo de miocardio complicado (bradicardia, hipotensión severa, insuficiencia ventricular izquierda).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 “ Interacciones medicamentosas”). Durante el tratamiento con Diltiazem, se recomienda controlar regularmente el ritmo cardíaco, el cual no debe descender por debajo de 40 latidos/minuto.

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

Antes de la administración de anestesia general, se debe informar al anestesista que el paciente está siendo tratado con Diltiazem. La depresión de la contractilidad, conducción y automatismo cardíaco, así como la vasodilatación asociada con anestésicos, pueden ser potenciadas por los antagonistas de canales de calcio.

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

El descenso de la tensión arterial asociado al tratamiento con Diltiazem puede dar lugar, en ocasiones, a hipotensión sintomática.

En pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática se puede observar una elevación de las concentraciones plasmáticas de Diltiazem. Las contraindicaciones y precauciones deben ser cuidadosamente observadas y se debe llevar a cabo una monitorización estricta al comienzo del tratamiento, particularmente de la frecuencia cardíaca.

4

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.

Los agentes antagonistas de canales de calcio, como Diltiazem pueden estar asociados con cambios de humor, incluyendo depresión.

Al igual que ocurre con otros antagonistas de los canales del calcio, Diltiazem tiene un efecto inhibitorio sobre la motilidad intestinal. Por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar una obstrucción intestinal.

Es necesario un control riguroso en pacientes con diabetes *mellitus* latente o manifiesta por un posible aumento de glucosa en sangre (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

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 “REACCIONES ADVERSAS”).

En raras ocasiones se han observado elevaciones significativas de enzimas como fosfatasa alcalina, láctico-deshidrogenasa (LDH), glutámico-oxalacética transaminasa (GOT), glutámico-pirúvica transaminasa (GPT), así como otras alteraciones sugestivas de daño hepático agudo. Estas reacciones habitualmente han sido reversibles al interrumpir el tratamiento (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

El uso de Diltiazem puede inducir broncoespasmo, incluido el agravamiento del asma, especialmente en pacientes con hiperreactividad bronquial pre-existente (ver “REACCIONES ADVERSAS”). También se han notificado casos después del aumento de la dosis. Se debe controlar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de insuficiencia respiratoria durante el tratamiento con Diltiazem.

Residuos procedentes de las formulaciones de liberación prolongada de **Incoril AP-Incoril AP 120** pueden pasar a las deposiciones del paciente; sin embargo, este hallazgo no tiene relevancia clínica.

Interacciones medicamentosas

Uso concomitante contraindicado con:

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

Ivabradina: El uso concomitante con ivabradina está contraindicado debido al descenso adicional en la frecuencia cardíaca de Diltiazem con ivabradina (ver “CONTRAINDICACIONES”).

Efectos de Diltiazem sobre la farmacocinética de otros fármacos:

Fármacos sustratos del CYP3A4: estudios específicos con buspirona, triazolam, fenitoína, ciclosporina, sirolimus, metilprednisolona, simvastatina y lovastatina, así como notificaciones de casos de interacción con fenitoína, carbamazepina, warfarina, teofilina o digoxina han mostrado la inhibición sobre el CYP3A4 (ver más adelante).

Buspirona: en un estudio de interacción, Diltiazem aumentó en 3,4 veces la concentración máxima de buspirona y también el área bajo la curva (ABC) de manera significativa cuando ambos fármacos se administraron de manera conjunta, aumentando significativamente el efecto farmacológico y la incidencia de efectos adversos con buspirona.

5

Amiodarona, digitálicos: su uso combinado puede conllevar un aumento del riesgo de bradicardia. En dos estudios de interacción, Diltiazem aumentó en un 46-50% el ABC 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. Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina cuando se inicie, modifique o interrumpa el tratamiento con Diltiazem, con el objetivo de evitar sobre- o infra-digitalización. Se recomienda precaución cuando estos medicamentos se combinan con Diltiazem, especialmente en pacientes de edad avanzada y cuando se utilizan dosis elevadas.

Otros antiarrítmicos: Dado que Diltiazem tiene propiedades antiarrítmicas, no se recomienda el uso concomitante con otros antiarrítmicos (riesgo aditivo de sufrir un aumento de los efectos adversos cardíacos). Esta combinación solo debe utilizarse bajo una estrecha monitorización clínica y del electrocardiograma (ECG).

Inmunosupresores (ciclosporina, sirolimus): Diltiazem aumenta los niveles de ciclosporina circulante. Se ha observado una interacción significativa entre Diltiazem y 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 ABC de sirolimus cuando ambos fármacos se administraron de manera concomitante. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de ciclosporina o sirolimus que se requiere para obtener concentraciones sanguíneas terapéuticas, controlando la función renal y los niveles de inmunosupresor circulante. El uso conjunto de estos fármacos de manera concomitante con Diltiazem requiere un ajuste de dosis cuidadoso del inmunosupresor, especialmente cuando se inicia, ajusta o discontinúa el tratamiento con Diltiazem.

Otros fármacos sustratos del CYP3A4: Diltiazem puede inhibir el metabolismo de carbamazepina, teofilina, warfarina y rifampicina, con el consiguiente aumento los niveles plasmáticos y por consiguiente del riesgo de toxicidad de estos fármacos. Se recomienda precaución y una estrecha monitorización de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos cuando se administre Diltiazem conjuntamente con estos fármacos y si fuera necesario un ajuste de la dosis.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de Diltiazem:

Fármacos inhibidores o inductores del CYP3A4: dado que Diltiazem se metaboliza a través del CYP3A4 y que cimetidina (inhibidor enzimático del CYP3A4), aumentó los niveles plasmáticos de Diltiazem en un estudio (ver a continuación), 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, fenitoína, o *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), puedan disminuir los niveles plasmáticos y los efectos farmacológicos de Diltiazem, especialmente al iniciar el tratamiento con estos medicamentos (rifampicina). Debe vigilarse al paciente cuando se inicie o interrumpa el tratamiento con estos medicamentos (rifampicina)

Antagonistas H2: se observó un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas máximas de Diltiazem (58%) y el ABC (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

6

citocromo hepático P-450, sistema enzimático probablemente responsable del metabolismo de primer paso de Diltiazem. En aquellos pacientes tratados con Diltiazem en los que se inicie o interrumpa el tratamiento con antagonistas H₂ deberán controlarse los efectos farmacológicos de Diltiazem. En estos pacientes puede ser necesario modificar las dosis de Diltiazem.

Interacciones farmacodinámicas:

Fármacos que pueden afectar la conducción y/o contractilidad cardíaca: cuando Diltiazem sea administrado concomitantemente con otros fármacos que puedan afectar la conducción (por ejemplo, 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 el posible aumento de los efectos hipotensores y de mareos (efecto vasodilatador) aditivos.

Otros antihipertensivos: debe monitorizarse regularmente los pacientes que reciben alfa- y beta-bloqueantes, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o otros agentes antihipertensivos. Podría existir un efecto antihipertensivo aditivo cuando se utiliza con alfa-bloqueantes. El tratamiento concomitante con alfa-bloqueantes puede producir o agravar la hipotensión. La combinación de Diltiazem con alfa-bloqueantes solo debe ser considerada bajo una estrecha vigilancia de la presión arterial.

El tratamiento concomitante con beta-bloqueantes puede producir trastornos del ritmo (marcada bradicardia, paro sinusal), alteraciones de la conducción sinoauricular y aurículoventricular e insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Esta combinación solo debe utilizarse bajo cuidadoso control médico y monitorizando el ECG, especialmente al inicio del tratamiento.

Anestésicos: los antagonistas del calcio pueden potenciar los efectos vasodilatadores de los anestésicos así como su efecto sobre la depresión de la contractilidad, conducción o automatismo 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. Existe riesgo de aumento de la neurotoxicidad inducida por el litio.

Información general a tener en cuenta:

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

Debe tenerse precaución cuando se administre Diltiazem a enfermos polimedicados.

Efecto sobre el metabolismo mediado por el CYP3A4: Diltiazem se metaboliza a través del citocromo P-450 CYP3A4-oxidasa de función mixta. Diltiazem puede inhibir competitivamente el metabolismo de otros fármacos que se metabolizan por la misma ruta de biotransformación, incrementando así sus concentraciones en plasma. Se ha documentado un aumento moderado (menos de 2 veces) de la concentración plasmática de Diltiazem en casos de administración concomitante con un inhibidor más potente del CYP3A4. El grado de interacción y potenciación de efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP3A4. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Diltiazem de forma concomitante a fármacos con similar metabolismo, especialmente aquellos con estrecho margen terapéutico o en pacientes con afectación renal

y/o hepática, la dosis de estos deberá ajustarse al objeto de mantener unos niveles terapéuticos adecuados.

Benzodiazepinas (midazolam, triazolam): Diltiazem aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de midazolam y triazolam y prolonga su vida media. Debe tenerse especial precaución cuando se prescriben benzodiazepinas de acción corta metabolizadas por el CYP3A4 en pacientes que reciben Diltiazem.

Corticosteroides (metilprednisolona): inhibición del metabolismo de metilprednisolona (CYP3A4) y de la P-glicoproteína: Debe vigilarse al paciente cuando se inicie el tratamiento con metilprednisolona. Puede ser necesario un ajuste de dosis. Diltiazem aumentó el efecto de supresión adrenal de la metilprednisolona.

Estatinas (simvastatina, lovastatina): Diltiazem es un inhibidor de la CYP3A4 y ha demostrado que aumenta significativamente el ABC de algunas estatinas. El riesgo de miopatía y rabdomiolisis por estatinas metabolizadas por CYP3A4 puede estar aumentado con el uso concomitante de Diltiazem. En estudios de interacción con simvastatina, lovastatina o pravastatina, Diltiazem aumentó en 5 veces el ABC de simvastatina y en 3,5 veces el ABC de lovastatina, probablemente debido a inhibición del CYP3A4, mientras que no afectó la farmacocinética de pravastatina (no metabolizada significativamente por el CYP3A4). Cuando sea posible debe utilizarse una estatina no metabolizada a través del CYP3A4 junto con Diltiazem, de otra forma es necesario iniciar la estatina a la dosis más baja que sea efectiva, y el paciente debe ser monitorizado para detectar posibles signos y síntomas de una potencial toxicidad por estatinas.

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

Advertencia sobre excipientes

Eritrosina

Incoril AP 120 contiene eritrosina como colorante.

Datos preclínicos de 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.

Durante los estudios de toxicidad reproductiva, 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.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos muy limitados del uso de Diltiazem en pacientes embarazadas. Se ha demostrado que Diltiazem posee toxicidad reproductiva en ciertas especies animales (ver "Datos preclínicos de seguridad"). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Diltiazem durante

el embarazo así como en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia

Diltiazem se excreta por la leche materna en concentraciones similares a las del plasma. Se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con este fármaco. Si el médico considera esencial el uso de Diltiazem, se le aconsejará que evite la lactancia materna e iniciar un método de alimentación alternativo para el lactante.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y de operar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos de Diltiazem sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Basándose en las reacciones adversas comunicadas como por ejemplo mareo (frecuente) y malestar general (frecuente), la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría verse 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.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas pueden aparecer con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (> 1/1000 a < 1/100); raras (> 1/10000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema órgano / clase	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Apetito disminuído, hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo, insomnio		Cambios de humor (incluyendo depresión), estado confusional, alucinación, trastorno de la personalidad, trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea			Síndrome extrapiramidal, amnesia, parestesia, somnolencia, síncope, temblor,

					mioclonía
Trastornos oculares					Ambliopía, irritación ocular
Trastornos del oído y del laberinto					Acúfenos
Trastornos cardíacos		Bloqueo aurículoventricular (que puede ser de primer, segundo o tercer grado; puede producirse un bloqueo completo de rama), palpitaciones, bradicardia			Bloqueo sinoauricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, extrasístoles, arritmia, angina de pecho paro sinusal
Trastornos vasculares		Rubefacción	Hipotensión ortostática		Vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)
Trastornos gastrointestinales		Constipación, dispepsia, dolor gástrico, náuseas	Vómitos, diarrea	Sequedad de boca	Hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares			Elevación de las enzimas hepáticas (AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina)		Hepatitis, enfermedad hepática granulomatosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, erupción		Urticaria	Fotosensibilidad (incluyendo queratosis liquenoide en piel expuesta al sol), edema angioneurótico, eritema multiforme (incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), sudoración, dermatitis exfoliativa, pustulosis aguda exantematosa generalizada,

10

IF-2020-38174270-APN/PERM#ANMAT



Ética al servicio de la salud

					ocasionalmente eritema descamativo con o sin fiebre, pteriquias, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hinchazón articular			Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios					Nicturia, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Ginecomastia, disfunción sexual
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Disnea, epistaxis, congestión nasal. Broncoespasmo (incluyendo agravación del asma).
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de aplicación	Edema periférico	Malestar general, astenia/cansancio			Alteración de la marcha
Exploraciones complementarias					Creatínfosfoquinasa en sangre elevada, Peso aumentado

SOBREDOSIFICACIÓN

Existen pocos datos acerca de la sobredosificación con Diltiazem. Dosis de 300 mg de Diltiazem por vía oral han sido bien toleradas por voluntarios sanos. Para aquellos pacientes en los que se sospecha una sobredosis, se recomienda que debieran estar en observación en una unidad de cuidados coronarios con el equipo adecuado para el tratamiento de cualquier hipotensión y alteraciones circulatorias que puedan ocurrir. Los efectos clínicos de una sobredosis aguda pueden incluir una marcada hipotensión que posiblemente puede producir colapso, bradicardia sinusal con o sin disociación isorrítmica y trastornos de la conducción aurículoventricular (bloqueo AV de primer hasta tercer grado pudiendo producirse un paro cardíaco) e insuficiencia renal. Una complicación reconocida también es la hiperglucemia. La vida media de eliminación de Diltiazem después de una sobredosificación se estima aproximadamente alrededor de 5,5–10,2 horas. En caso de sobredosis o excesiva respuesta, se deben emplear medidas de soporte apropiadas junto a lavado gástrico, administración de carbón activo para reducir la absorción de Diltiazem y diuresis osmótica

Las siguientes medidas deben ser tenidas en cuenta:

11

IF-2020-38174270-APN/PERM#ANMAT

Bago
Ética al servicio de la salud

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 debe implantar temporalmente un marcapasos.

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

Hipotensión: vasopresores (por ejemplo, dopamina) y administración de glucagón e infusión de gluconato cálcico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

PRESENTACIÓN:

Incoril AP: envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, triangulares, grabados con la sigla INC AP en una cara y el logo Bagó en la otra cara, color rojo, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Incoril AP 120: envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada triangulares, grabados con la sigla INC 120 en una cara y el logo Bagó en la otra cara, color rosa, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **INCORIL AP-INCORIL AP 120** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.


Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.