

REF. RF1796249/22

REG. ISP F-27376/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIOTUL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diotul comprimidos recubiertos 100 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de hidrato de **acotiamida clorhidrato trihidrato**

Excipientes con efecto conocido

Hidrato de lactosa

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la sintomatología asociada a la dispepsia funcional: síntomas digestivos como plenitud postprandial, distensión abdominal superior y saciedad temprana.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

100 mg de acotiamida (1 comprimido) 3 veces al día.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

Debido a la disminución de las funciones fisiológicas en los pacientes de edad avanzada, Diotul 100 mg comprimidos recubiertos debe ser usado con precaución en esta población.

Población pediátrica

No hay datos relativos al uso de Diotul 100 mg comprimidos recubiertos en niños.

Diotul 100 mg comprimidos recubiertos no debe utilizarse en población pediátrica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIOTUL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg***Pacientes con insuficiencia renal*

No hay datos relativos al uso de Diotul 100 mg comprimidos recubiertos en pacientes con insuficiencia renal.

Diotul 100 mg comprimidos recubiertos debe ser usado con precaución en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática

No hay datos relativos al uso de Diotul 100 mg comprimidos recubiertos en pacientes con insuficiencia hepática ~~renal~~.

Diotul 100 mg comprimidos recubiertos debe ser usado con precaución en esta población.

Forma de administración

Vía oral.

Se debe tomar Diotul comprimidos recubiertos 100 mg antes de las comidas.

Diotul comprimidos recubiertos 100 mg puede ser ingerido con un vaso de agua.

El nivel de demostración de la eficacia de acotiamida se basa en solo un estudio clínico fase III de 4 semanas de duración en fase de tratamiento, por lo tanto, no administrar este medicamento más allá de cuatro semanas, salvo que el profesional de la salud lo recomiende.

Si los síntomas empeoran o persisten después de 4 semanas se debe suspender el tratamiento y valorar por el médico.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

- 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIOTUL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg****4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Debe evitarse la administración concomitantemente de Diotul comprimidos recubiertos 100 mg con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina o butilbromuro de escopolamina): los efectos de acotiamida podrían verse reducidos. Por lo tanto, se recomienda precaución en el uso concomitante, recomendándose por ejemplo extender los intervalos de dosificación cuando se coadministra con anticolinérgicos.

- Agentes colinérgicos e inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, cloruro de acetilcolina o bromuro de neostigmina): se podría ver aumentada la potencia de acción de ambos fármacos.

4.6 Embarazo y lactanciaEmbarazo

No hay evidencia suficiente relativa al uso de acotiamida en mujeres embarazadas.

Como medida de precaución, se debe evitar el uso de acotiamida durante el embarazo, a menos que se considere necesario, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Estudios realizados en animales han mostrado excreción de acotiamida en la leche materna.

Diotul 100 mg comprimidos recubiertos no debe utilizarse durante la lactancia. En caso de que su administración sea inevitable, se deberá discontinuar la lactancia materna durante el tratamiento con acotiamida.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay indicios de que Diotul 100 mg comprimidos recubiertos tenga efecto sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DIOTUL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los estudios realizados durante el desarrollo clínico incluyeron 1125 sujetos, de los cuales, sólo 183 (16,3%) experimentaron alguna reacción adversa. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 1\%$) fueron diarreas y estreñimiento. Las anomalías analíticas más frecuentes ($\geq 1\%$) fueron aumentos de niveles séricos de prolactina, ALT (GTP), γ GTP, triglicéridos y AST (GOT).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas observadas. Se presentan según la clasificación por órganos y sistemas (grupos SOC) MedDRA y la frecuencia de incidencia.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia		
	$\geq 1\%$	$\geq 0,5\% - < 1\%$	$\leq 0,5\%$
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucocitosis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia Hiperprolactinemia		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estreñimiento	Nausea Vómitos	
Trastornos hepato biliares	Aumento de ALT (GTP) Aumento de γ -GTP Aumento de AST (GOT)	Aumento de ALP Hiperbilirrubinemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea Urticaria

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

REF. RF1796249/22

REG. ISP F-27376/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DIOTUL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

4.9 Sobredosis

Síntomas

No se han reportado casos de toxicidad aguda y/o muerte después de una sobredosis de acotiamida.

Tratamiento

En caso de sobredosis con acotiamida se debe realizar un lavado gástrico inmediato o provocación de vómito seguido de terapia de apoyo y sintomática **en un centro médico**.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: propulsivos

Código ATC: **A03FA10**

Mecanismo de acción

Acotiamida ejerce una acción gastroprocinética y mejora el vaciamiento gástrico retardado a través del aumento de los niveles de acetilcolina en la hendidura sináptica de la terminal nerviosa colinérgica al inhibir selectivamente la acetilcolinesterasa.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en 892 pacientes con dispepsia funcional, Diotul comprimidos recubiertos 100 mg fue administrado 3 veces al día antes de las comidas durante 4 semanas. Tanto la tasa de mejora en la mejora sintomática global del sujeto como las tasas de eliminación de los 3 síntomas principales (plenitud posprandial, distensión abdominal superior y saciedad temprana) fueron más altas en el grupo de Diotul comprimidos recubiertos 100 mg que en el grupo placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

En un ensayo a largo plazo, abierto, en el que 409 sujetos recibieron Diotul comprimidos recubiertos 100 mg, la tasa de mejoría medida de manera subjetiva por los pacientes a las 4 semanas de iniciado el tratamiento fue de un 48,9% y de un 73,2% en la evaluación final de la fase de tratamiento. Un 50,7% de los pacientes abandonaron el tratamiento por mejora de los síntomas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIOTUL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg****5.2 Propiedades farmacocinéticas**Absorción

Acotiamida se absorbe rápidamente tras la administración oral, con un tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de aproximadamente 2-3 horas.

Un estudio farmacocinético con 30 adultos varones sanos mostró que la C_{max} de Diotul comprimidos recubiertos \oplus 100 mg administrados antes de la comida fue un 62,7% mayor que si se administraba en ayunas y un 40,4% mayor que si se administraba después de las comidas. Por otro lado, el AUC de Diotul comprimidos recubiertos 100 mg administrados antes de la comida fue prácticamente igual que si se administraba en ayunas y un 20% mayor que si se administraba después de las comidas.

Distribución y biotransformación

Acotiamida se une a proteínas en un 82,6%-85,1%, principalmente a albúmina.

Después de la administración oral de una solución de [¹⁴C] acotiamida (600 mg/103 μ Ci) a 6 varones adultos sanos en ayunas, el 60,0% de la radiactividad plasmática era de fármaco inalterado. También se detectaron en plasma el metabolito deisopropilo, el conjugado de ácido glucurónico del fármaco inalterado y el conjugado de ácido glucurónico del metabolito deisopropilo.

Un estudio de metabolismo in vitro con microsomas que expresan las enzimas del citocromo P-450 humano (CYP) mostró que acotiamida es metabolizada en el metabolito deisopropilo por las enzimas CYP2C8, CYP1A1 o CYP3A4. Otro estudio de metabolismo in vitro con microsomas que expresan UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) humana también mostró que acotiamida se metaboliza en el conjugado de ácido glucurónico del fármaco inalterado por UGT1A8 o UGT1A9.

Eliminación

Un estudio farmacocinético en adultos sanos japoneses determinó una semivida de eliminación para acotiamida de 13 \pm 7 horas.

Después de la administración oral de solución de [¹⁴C] acotiamida (600 mg/103 μ Ci) a 6 varones adultos sanos en ayunas, el 92,7% y el 5,3% de la dosis radiactiva total se excretó en las heces y la orina, respectivamente, en las 216 horas posteriores a la administración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIOTUL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**Poblaciones especiales

No hay datos relativos al uso de Diotul 100 mg comprimidos recubiertos en poblaciones especiales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridadSeguridad cardíaca

Los estudios in vitro de los canales hERG han demostrado que solo la acotiamida a una concentración de 1×10^{-4} mol/L inhibió significativamente a las células HEK293 tratadas con 1×10^{-7} , 1×10^{-6} , 1×10^{-5} y 1×10^{-4} mol/L. En los miocitos ventriculares de conejo, la acotiamida inhibió la IKr, con una CI50 de $5,4 \times 10^{-5}$ mol/L. En el músculo papilar de cobaya aislado, la acotiamida a 1×10^{-4} mol/L prolongó significativamente la duración del potencial de acción (APD50), pero no afectó a los demás parámetros del potencial de acción cardíaco (potencial de membrana en reposo, amplitud del potencial de acción, velocidad máxima de aumento). En perros, la acotiamida 100 y 1000 mg/kg no afectó el intervalo QT/QTc, pero se observaron vómitos, disminución de la presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca a 100 mg/kg, y se observaron vómitos, salivación y acortamiento del intervalo RR a 1000 mg/kg. En conejillos de indias, la acotiamida a 10mg/kg prolongó significativamente la duración del potencial de acción monofásico epicárdico (MAPD70 y MAPD90), los intervalos QT, QTcB y QTcF, pero no hubo diferencias significativas en el cambio porcentual desde el inicio de cada MAPD e intervalo QT. La acotiamida a 10 mg/kg aumentó significativamente la presión arterial media, sistólica y diastólica.

Toxicología

La dosis letal aproximada (ALD) de acotiamida en perros que recibieron dosis orales únicas de 60, 200, 600 o 2000 mg/kg fue de >2000 mg/kg. En perros, la acotiamida mostró una mayor incidencia y/o duración de la miosis con el aumento de la dosis, vómitos o comportamiento similar al vómito a 600 mg/kg y más, y heces blandas, disminución de la actividad locomotora y contracciones a 2000 mg/kg. El nivel sin efectos adversos observables (NOAEL) para la acotiamida para la toxicidad por dosis repetidas en perros que recibieron dosis orales de 100, 300 o 1000 mg/kg durante 4 semanas o dosis orales de 30, 100 o 300 mg/kg durante 3 meses fue 100 mg/kg. El NOAEL en perros machos y hembras que recibieron dosis orales de 30, 100 o 300 mg/kg durante 9 meses fue de 30 mg/kg y 100 mg/kg respectivamente. Se observó una mayor incidencia de heces blandas y/o líquidas, vómitos y/o comportamiento similar al vómito, miosis, lagrimeo, hiperemia de la conjuntiva bulbar/esclerótica superior y niveles altos de colesterol total a 300 mg/kg y superiores. Se observó exposición de la membrana nictitante, edema palpebral, temblor, disminución de la actividad locomotora, marcha anormal y niveles altos de fosfolípidos a 1000 mg/kg.

REF. RF1796249/22

REG. ISP F-27376/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DIOTUL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Genotoxicidad

Los estudios preclínicos determinaron que la acotiamida no tiene potencial genotóxico.

Carcinogenicidad

Los estudios preclínicos determinaron que la acotiamida no tiene potencial carcinogénico.

Fertilidad y embarazo

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre fertilidad y desarrollo mebiofetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes. Según lo autorizado en el registro sanitario

6.3 Periodo de eficacia

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacénese a temperatura no mayor a 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster PVC-ALU. Envases de X 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. FABRICANTE

Fabricado por

ZERIA Pharmaceutical Co., Ltd. Saitama Plant, Japón

REF. RF1796249/22

REG. ISP F-27376/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIOTUL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

Acondicionado extranjero:

FAES FARMA, S.A., España