

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doclis Retard 120 mg cápsulas de liberación prolongada

Doclis Retard 240 mg cápsulas de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Doclis Retard 120 mg cápsulas duras de liberación prolongada: Cada cápsula de liberación prolongada contiene 120 mg de diltiazem hidrocloreuro.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Sacarosa 78,60 mg

Doclis Retard 240 mg cápsulas duras de liberación prolongada: Cada cápsula de liberación prolongada contiene 240 mg de diltiazem hidrocloreuro.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Sacarosa 132,53 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

Doclis Retard 120 mg cápsulas duras de liberación prolongada: Cápsulas duras de gelatina, opacas, tamaño 2, con cabeza y cuerpo azul que llevan impreso en tinta azul oscura “Bial” en el cuerpo y “Doclis Retard 120” en la cabeza.

Doclis Retard 240 mg cápsulas duras de liberación prolongada: Cápsulas duras de gelatina, opacas, tamaño 0, con cabeza color azul oscuro y cuerpo azul claro que llevan impreso en tinta blanca “Bial” en el cuerpo y “Doclis Retard 240” en la cabeza.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de la cardiopatía isquémica.
Tratamiento de la hipertensión arterial leve y moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento y profilaxis de la cardiopatía isquémica:

La dosis habitual es de 120 mg cada 12 horas.

Tratamiento de la hipertensión arterial leve y moderada:

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

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

Población pediátrica:

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

Pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal y hepática:

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

Forma de administración

Doclis Retard se administra por vía oral.

La dosis puede tomarse tanto en ayunas como con alimentos. Se aconseja que cada paciente tome siempre su dosis a la misma hora.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Shock.
- Infarto agudo de miocardio con complicaciones (bradicardia, hipotensión severa, insuficiencia ventricular izquierda).
- Disfunción sinusal.
- Bloqueo aurículo-ventricular de II y III grado, con excepción de los pacientes portadores de marcapasos.
- Bradicardia severa (pulso inferior o igual a 40 latidos por minuto)
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Insuficiencia ventricular izquierda con edema pulmonar.
- Administración concomitante con infusión de dandroleno, debido al riesgo de fibrilación ventricular.
- Fibrilación auricular/flutter y presencia simultánea de un síndrome de WPW (Wolf-Parkinson-White).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Combinación con ivabradina (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al no haberse comparado el efecto terapéutico entre los distintos medicamentos con diltiazem en forma retard, no se recomienda la sustitución de uno por otro salvo expresa recomendación del médico prescriptor.

Conducción cardiaca: En los pacientes con bradicardia (riesgo de exacerbación) o bloqueo A-V de primer grado detectado electrocardiográficamente (riesgo de exacerbación y raramente de bloqueo) será necesaria una estrecha vigilancia.

Se empleará con precaución en pacientes tratados simultáneamente con betabloqueantes o con digoxina porque podría dar lugar a bradicardia excesiva o a trastornos de la conducción (ver sección 4.5).

Hipotensión: Especialmente al inicio del tratamiento debe vigilarse la presión arterial, ya que podría presentarse ocasionalmente hipotensión sintomática.

Se debe vigilar siempre la aparición de edemas periféricos durante el tratamiento con diltiazem. Su presencia podría ser indicativo de deterioro ventricular izquierdo.

Ancianos, pacientes con insuficiencia renal y hepática: Las concentraciones plasmáticas de diltiazem pueden sufrir elevaciones en ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática. Las contraindicaciones y precauciones deben ser cuidadosamente observadas en estos pacientes, llevándose a cabo una monitorización estrecha, particularmente de la frecuencia cardiaca, al inicio del tratamiento. Además, se vigilarán periódicamente los datos de función hepática y renal durante los tratamientos prolongados (ver sección 5.2).

Anestesia: En caso de que el paciente en tratamiento con diltiazem deba ser intervenido quirúrgicamente bajo anestesia general, se informará al anestesista de la toma del fármaco. La depresión de la contractilidad, conducción y automatismo cardiacos, así como la vasodilatación asociada con los anestésicos, pueden ser potenciadas por los bloqueantes de los canales del calcio.

Población pediátrica: No se dispone de estudios en pacientes pediátricos, razón por la cual no se han podido demostrar la eficacia ni la seguridad del diltiazem en los niños. Por lo tanto, no se recomienda el uso de este fármaco en los niños.

Aspectos generales: Si una erupción cutánea provocada por diltiazem evoluciona a reacción dermatológica grave, se suspenderá la administración del fármaco (ver sección 4.8).

Aunque raramente, al inicio del tratamiento pueden aparecer elevaciones moderadas de los parámetros de función hepática y hepatitis (ver sección 4.8).

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Antagonistas alfa:

Potenciación del efecto hipotensor. El tratamiento simultáneo con antagonistas alfa puede producir hipotensión. La combinación de diltiazem y un antagonista alfa sólo puede considerarse cuando se realice una monitorización estricta de la presión arterial.

Betabloqueantes:

Posibilidad de aparición de trastornos del ritmo (bradicardia pronunciada, paro sinusal), alteraciones de la conducción sino-auricular y aurículo-ventricular e insuficiencia cardiaca (efecto sinérgico). Esta combinación solamente debe utilizarse bajo estricta monitorización clínica y del ECG, especialmente al comienzo del tratamiento.

La administración simultánea de diltiazem incrementa la biodisponibilidad del propranolol oral en un 50% aproximadamente.

Amiodarona, digoxina:

Incremento del riesgo de bradicardia. Estos fármacos se utilizarán con precaución al combinarlos con diltiazem, particularmente en los sujetos de edad avanzada y cuando se empleen dosis elevadas.

Aunque hay datos contradictorios, el diltiazem podría dar lugar a un aumento del 20-50% de los niveles séricos en estado de equilibrio de digoxina, posiblemente por disminución de su aclaramiento renal y extrarrenal.

Se deben vigilar las concentraciones séricas de digoxina y estar atentos a los signos de intoxicación digitálica, especialmente en pacientes ancianos, con función renal inestable o niveles elevados de digoxina con anterioridad a la administración de diltiazem. Aunque se suele tolerar bien, la coadministración de diltiazem y glucósidos cardíacos puede dar lugar a un efecto aditivo sobre la conducción A-V.

Fármacos antiarrítmicos:

Diltiazem posee propiedades antiarrítmicas. Por ello, no se recomienda su prescripción simultánea junto con otros fármacos antiarrítmicos, debido al riesgo de aparición de reacciones adversas sobre el corazón a consecuencia de un fenómeno aditivo. Esta combinación puede plantear problemas y sólo se utilizará bajo estricto control clínico y del ECG.

Nitroderivados:

Potenciación de los efectos hipotensores y desvanecimientos (efectos vasodilatadores aditivos). La prescripción de nitroderivados a pacientes tratados con antagonistas del calcio solamente podrá efectuarse incrementando gradualmente la dosis.

Ciclosporina:

Aumento de las concentraciones séricas de ciclosporina y nefrotoxicidad por ciclosporina. Se recomienda reducir la dosis de ciclosporina, efectuar una monitorización de la función renal, analizar los niveles de ciclosporina circulante y ajustar la dosis durante el tratamiento combinado y al finalizar el mismo.

Carbamazepina:

Aumento de las concentraciones séricas de carbamazepina (40-72%) y manifestaciones de toxicidad neurológicas y sensoriales.

Antagonistas H₂ (cimetidina, ranitidina):

Elevación de las concentraciones plasmáticas de diltiazem.

Rifampicina:

Riesgo de disminución de los niveles plasmáticos de diltiazem al inicio del tratamiento con rifampicina. El paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado al iniciar el tratamiento con rifampicina y tras su discontinuación.

Teofilina:

Elevación de los niveles de teofilina circulante.

Litio:

Riesgo de aumento de la neurotoxicidad inducida por litio.

Fármacos metabolizados por el CYP3A4:

La administración oral de diltiazem puede aumentar las concentraciones plasmáticas de determinados fármacos metabolizados exclusivamente por este isoenzima. Así por ejemplo, se han descrito interacciones con algunas estatinas (simvastatina, pravastatina), con algunas benzodiazepinas (triazolam, midazolam) y algunos inmunosupresores (tacrolimus).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Doclis Retard está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Antes de prescribir este medicamento a una mujer en edad de procrear, debe excluirse la posibilidad de un embarazo.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

El diltiazem se excreta en la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Doclis Retard.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No obstante, puesto que al inicio del tratamiento puede aparecer un descenso de la presión arterial que podría acompañarse de mareos e incluso en algunos casos desmayos, es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.

4.8. Reacciones adversas

El diltiazem suele tolerarse bien y es raro que haya que ajustar la dosis o interrumpir su administración a causa de las reacciones adversas.

A continuación se presenta un listado de reacciones adversas clasificadas por sistemas de órganos o aparatos. Se presentan, además, ordenadas según su frecuencia utilizando la siguiente estimación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuente	Poco frecuente	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, vértigo	Somnolencia	Trastornos extrapiramidales reversibles tras la discontinuación del tratamiento	
Trastornos cardiacos	Bradicardia	Palpitaciones, taquicardia, síncope	Bloqueo sinoauricular, bloqueo aurículoventricular, insuficiencia cardiaca congestiva	

Trastornos vasculares	Rubor/sofocación, edema de miembros inferiores	Hipotensión ortostática	vasculitis	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, boca seca	Hiperplasia gingival	
Trastornos hepatobiliares			Elevaciones moderadas de los parámetros de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina, LDH, bilirrubina) durante el periodo inicial del tratamiento, hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema simple, urticaria o eritema descamativo, con o sin fiebre, reacción de fotosensibilidad, prurito	Eritema multiforme (incluyendo casos raros de síndrome de Steven-Johnson), dermatitis exfoliativa, dermatitis pustular exantematosa generalizada aguda	Necrolisis epidérmica tóxica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Ginecomastia, reversible tras la discontinuación del tratamiento	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar general, astenia			
Exploraciones complementarias			Cambios en el electrocardiograma	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Los efectos clínicos de una sobredosis aguda de diltiazem pueden implicar hipotensión pronunciada llegando al colapso, bradicardia, trastornos de la conducción aurículoventricular e insuficiencia cardíaca.

El tratamiento, bajo supervisión hospitalaria, consistirá en lavado gástrico, administración de carbón activado y tratamiento sintomático y de soporte.

Si aparece bradicardia y bloqueos de segundo y tercer grado se administrará sulfato de atropina (0,6-1 mg), y si no fuera suficiente puede añadirse con precaución clorhidrato de isoprenalina. Los trastornos de la conducción podrían asimismo ser controlados con la colocación temporal de un marcapasos.

La insuficiencia cardíaca deberá tratarse con diuréticos y simpaticomiméticos (isoprenalina, dopamina, dobutamina).

Por su parte, la aparición de hipotensión se corregirá con fluidoterapia y vasopresores (dopamina, noradrenalina).

Puede ser necesaria la respiración asistida.

El diltiazem no es susceptible de eliminación por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes selectivos de los canales del calcio con efectos cardíacos directos. Derivados de la benzotiazepina., código ATC: C08D B01

El diltiazem es un antagonista del calcio eficaz como antianginoso, antihipertensivo y antiarrítmico gracias a que posee una actividad farmacológica sobre el sistema cardiovascular, concretamente sobre el miocardio, los nódulos sinusal y aurículoventricular y el tejido vascular.

El diltiazem limita la entrada de calcio en los canales lentos de calcio del músculo liso vascular y de las fibras musculares miocárdicas de un modo voltaje-dependiente. Por medio de este mecanismo, diltiazem reduce la concentración de calcio intracelular en la proteína contráctil.

En las células del miocardio da lugar a una reducción de la contractibilidad y a una disminución del consumo de ATP, lográndose con ello una reducción directa del consumo de oxígeno. En las células del sistema específico de excitación y conducción del miocardio, se produce un retraso en la conducción de estímulos en el nódulo aurículoventricular, lo que significa una inhibición de la conducción de impulsos patológicos de la aurícula (reducción de la frecuencia y establecimiento del ritmo).

La acción del diltiazem sobre la fibra muscular lisa se manifiesta de un modo especialmente notable en las arterias coronarias, dando lugar a una vasodilatación y reducción del vasoespasma coronario. Como consecuencia se produce un incremento del flujo sanguíneo coronario, una reducción de la resistencia coronaria y un mayor aporte de oxígeno.

Su acción sobre las arterias y arteriolas da lugar a una disminución de las resistencias periféricas y por tanto de la postcarga, del consumo de oxígeno y, consecuentemente, de la presión arterial. La reducción de la

postcarga, en reposo y en ejercicio, y la consiguiente reducción del consumo de oxígeno del miocardio, explican la utilidad del diltiazem en los pacientes con angina crónica estable.

En el sujeto hipertenso, reduce la hipertrofia ventricular izquierda. Su efecto sobre el gasto cardiaco es mínimo.

Desde el punto de vista electrofisiológico, diltiazem provoca una bradicardia moderada en individuos normales, prolonga marginalmente la conducción intranodal y no tiene efecto sobre la conducción en el haz de His ni en las fibras situadas por debajo del mismo.

Como consecuencia de la combinación de su efecto moderadamente bradicardizante y de la disminución de la resistencia arterial sistémica, diltiazem reduce el trabajo cardiaco.

En el miocardio sano, no se ha observado ningún efecto inotrópico negativo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Diltiazem se absorbe prácticamente por completo (90%) por el tracto digestivo tras su administración oral a largo plazo, aunque con una biodisponibilidad absoluta del 30-40% en función de la dosis, debido al considerable metabolismo hepático presistémico a que está sujeto el fármaco. Los niveles máximos obtenidos tras dosis agudas administradas a sujetos sanos adultos, muestran valores (en ng/ml) similares a las dosis respectivas (en mg).

Distribución

Se distribuye ampliamente en el organismo tal como se deduce de su elevado volumen de distribución de alrededor de 5,2 l/kg. El diltiazem pasa a la leche materna.

Los estudios de unión a proteínas plasmáticas muestran que el diltiazem se une en una proporción entre el 80% al 85% a las proteínas plasmáticas, no solamente a la albúmina, sino también a glucoproteínas ácidas.

Biotransformación

Diltiazem se metaboliza en el hígado por un proceso de desacetilación, sufriendo posteriormente un proceso de O-desmetilación y N-desmetilación. Se han determinado también compuestos conjugados con el ácido fenólico. El principal metabolito circulante, N-monodesmetil-diltiazem, representa aproximadamente el 35% de diltiazem circulante.

Los dos principales metabolitos activos circulantes (deacetil-diltiazem y Nmonodesmetil-diltiazem) poseen actividad farmacológica que particularmente en la angina representa un 10% y un 20%, respectivamente de la actividad del diltiazem.

Eliminación

Diltiazem se elimina casi exclusivamente a través de la biotransformación a metabolitos inactivos. La vida media de eliminación oscila entre 2 y 11 horas. Se elimina por heces y por orina, apareciendo hasta un 4% de la dosis en forma de sustancia inalterada.

Pacientes ancianos y sujetos con insuficiencia renal y hepática

Las concentraciones plasmáticas medias en individuos de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática son más elevadas que en individuos jóvenes.

Farmacocinética específica

Estudios farmacocinéticos llevados a cabo con Doclis Retard 120 mg en voluntarios jóvenes sanos, revelaron parámetros cinéticos que evocan un notable grado de liberación sostenida:

T_{max} (h) día 7: $4,35 \pm 0,131$

C_{max} (ng/ml) día 7: $141,3 \pm 3,638$

AUC_{0-24} (ng/ml/h) día 7: $1265,0 \pm 30,9$

Estudios farmacocinéticos llevados a cabo con Doclis Retard 240 mg en voluntarios jóvenes sanos, revelaron parámetros cinéticos que evocan un notable grado de liberación sostenida:

T_{max} (h) día 7: $5,65 \pm 0,109$

C_{max} (ng/ml) día 7: $287,7 \pm 7,348$

AUC_{0-24} (ng/ml/h) día 7: $3631,0 \pm 94,7$

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

Durante los estudios de reproducción, el diltiazem ha producido anomalías esqueléticas y reducción del peso de las crías y de las tasas de supervivencia en ratones, ratas y conejos a dosis de 5 a 10 veces la usada en humanos. No se observó deterioro de la fertilidad en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg/día.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Doclis Retard 120 mg cápsulas duras de liberación prolongada:

Pellets neutros (sacarosa, almidón de maíz), povidona, Eudragit RS, parafina, talco, cápsula [gelatina, indigotina (E-132) y dióxido de titanio (E-171)] y tinta de impresión azul [dióxido de titanio (E-171), eritrosina (E-127) y Patent blue V (E-131)].

Doclis Retard 240 mg cápsulas duras de liberación prolongada:

Pellets neutros (sacarosa, almidón de maíz), povidona, Eudragit RS, Eudragit RL, parafina, talco y cápsula [gelatina, indigotina (E-132), dióxido de titanio (E.-171) y eritrosina (E-127)] y tinta de impresión blanca [dióxido de titanio (E-171)].

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Doclis Retard 120 mg cápsulas duras de liberación prolongada: 3 años

Doclis Retard 240 mg cápsulas duras de liberación prolongada: 2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Doclis Retard 120 mg cápsulas duras de liberación prolongada: Estuche de cartón conteniendo cápsulas dispuestas en blister de Alu/PVC. Envases con 60 y 500 cápsulas.

Doclis Retard 240 mg cápsulas duras de liberación prolongada: Estuche de cartón conteniendo cápsulas dispuestas en blister de Alu/PVC. Envases con 30 y 500 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios BIAL, S.A.
C/ Alcalá 265, Edificio 2, Planta 2ª
28027 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Doclis Retard 120 mg cápsulas duras de liberación prolongada – N° Reg. 60.089
Doclis Retard 240 mg cápsulas duras de liberación prolongada – N° Reg. 60.090

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

Primera Autorización – Noviembre 1993
Última Renovación – Mayo 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2017

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