

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2009 -12- 18

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dilzem 120 retard, 120 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 120 mg diltiazemu chlorowodorku (*Diltiazemi hydrochloridum*).

Produkt zawiera laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Dilzem 120 retard - białe, dwuwypukłe, okrągłe tabletki powlekane z napisem „D 120” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Choroba niedokrwienna serca pod postacią:
 - dusznicy bolesnej stabilnej
 - dusznicy bolesnej niestabilnej
 - dusznicy bolesnej naczynioskurczowej (postać Prinzmetalą)
- Nadciśnienie tętnicze

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek w celu ustalenia indywidualnej dawki dobowej.

Poniższy schemat dawkowania zalecany jest u osób dorosłych:

Choroba niedokrwienna serca

Dwa razy na dobę 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu produktu Dilzem 120 retard (co odpowiada 240 mg diltiazemu chlorowodorku na dobę).

Jeżeli efekt kliniczny nie jest zadowalający, dawka leku może być stopniowo zwiększona do 360 mg na dobę.

W przypadku długotrwałego leczenia z zadowalającym efektem klinicznym, zaleca się sprawdzanie, co 2-3 miesiące, czy możliwe jest zmniejszenie dawki leku.

Nadciśnienie tętnicze

Dwa razy na dobę 1 tabletka o przedłużonym uwalnianiu produktu Dilzem 120 retard (co odpowiada 240 mg diltiazemu chlorowodoru na dobę).

W przypadku niezadowalającego efektu hipotensyjnego, dawka leku może być stopniowo zwiększona do maksymalnej dawki 360 mg na dobę.

W przypadku osiągnięcia zadowalającego efektu hipotensyjnego, warto rozważyć możliwość zmniejszenia dawki diltiazemu.

Droga i sposób podawania

Tabletki należy przyjmować po posiłkach, bez rozgryzania, popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedna szklanka).

Leczenie jest z reguły długotrwałe.

Przerwanie leczenia lub zmiana w dawkowaniu produktu powinny odbywać się wyłącznie na zlecenie lekarza. Dilzem 120 retard należy odstawiać powoli, zmniejszając kolejne przyjmowane dawki, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Stosowanie u osób w wieku podeszłym

Produkt Dilzem 120 retard musi być ostrożnie stosowany u pacjentów w wieku podeszłym.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Produkt Dilzem 120 retard musi być ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Produkt Dilzem 120 retard musi być ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie diltiazemu jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia)
- zespół chorego węzła zatokowego
- zaburzenia przewodzenia zatokowo-przedsionkowego (blok zatokowo-przedsionkowy II i III stopnia)
- wstrząs
- ostry zawał mięśnia sercowego z powikłaniami (bradykardia, znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, niewydolność lewokomorowa)
- objawowa niewydolność serca

- trzepotanie / migotanie przedsionków i jednoczesny zespół WPW (zwiększone ryzyko następczego migotania komór)
- spoczynkowa czynność serca < 50 uderzeń na minutę (bradykardia)
- ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6)
- ciśnienie skurczowe < 90 mmHg

Nie stosować jednocześnie dożylnie beta-adrenolityków.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczegółnej ostrożności wymaga podawanie diltiazemu:

- u pacjentów z blokiem zatokowo - przedsionkowym lub przedsionkowo - komorowym I stopnia i zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego (takimi jak blok prawej lub lewej odnogi pęczka Hisa);
- u pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym krwi;
- u pacjentów w podeszłym wieku (ulega wówczas wydłużeniu okres półtrwania) (patrz punkt 4.2);
- u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2);
- w przypadku jednoczesnego leczenia doustnymi beta - adrenolitykami (patrz punkt 4.5);
- w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Dilzem 120 retard i karbamazepiny, midazolamu, triazolamu, alfentanylu, teofiliny, cyklosporyny A, digoksyny i digitoksyny należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia objawów przedawkowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Leczenie nadciśnienia z zastosowaniem produktu Dilzem 120 retard wymaga regularnej kontroli lekarskiej.

Na podstawie obserwacji dokonanych w badaniach *in vivo* i *in vitro* nie można wykluczyć możliwości występowania odwracalnych zaburzeń płodności u mężczyzn w przypadku długoterminowego stosowania diltiazemu chlorowodoru (patrz punkt 5.3).

Produkt zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy wziąć pod uwagę następujące interakcje pomiędzy diltiazemem a innymi substancjami.

Dilzem 120 retard może nasilać działanie innych leków hipotensyjnych przyjmowanych w tym samym czasie.

W trakcie jednoczesnego podawania z diltiazemem innych leków działających na serce może wystąpić: pogłębienie hamującego wpływu na częstość pracy serca i (lub) układ bodźco-przewodzący. Jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych, przeciwaritmicznych, glikozydów naporstnicy może prowadzić do znacznej bradykardii, wyższego stopnia bloków przedsionkowo-komorowych, silniejszego efektu hipotensyjnego i niewydolności serca. Dlatego też zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w takich przypadkach.

Jednoczesne stosowanie produktu Dilzem 120 retard i leków beta-adrenolitycznych podawanych dożylnie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Diltiazemu chlorowodorek może hamować metabolizm produktów leczniczych, które podlegają metabolizmowi przez układ cytochromu P450, głównie izoenzymy CYP 3A. Zaliczają się do nich inhibitory reduktazy HMG CoA metabolizowane przez izoenzym CYP 3A4, takie jak symwastatyna, lowastatyna czy atorwastatyna. W przypadku tych produktów leczniczych może dojść do zwiększenia lub przedłużenia działania, w tym wystąpienia działań niepożądanych (np. rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych, zapalenia mięśni, zapalenia wątroby).

Jednoczesna terapia diltiazemem może powodować zwiększenie stężenia w osoczu następujących leków: karbamazepiny, midazolamu, triazolamu, alfentanylu, teofiliny, cyklosporyny A, digoksyny i digitoksyny. Zaleca się więc ścisłą obserwację pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia objawów przedawkowania powyższych leków w trakcie ich jednoczesnego stosowania z diltiazemem, oznaczanie ich stężenia w osoczu, a w razie potrzeby odpowiednią modyfikację przyjmowanych dawek (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie diltiazemu i midazolamu lub alfentanylu może powodować wydłużenie czasu intubacji dotchawiczej po zabiegu operacyjnym.

W czasie jednoczesnego stosowania diltiazemu i cymetydyny lub ranitydyny, obserwowano zwiększenie stężenia diltiazemu w osoczu krwi.

W przypadku jednoczesnego stosowania diltiazemu i anestetyków wziewnych w rzadkich przypadkach może dojść do hipotonii lub bradykardii.

Diltiazem zmniejsza klirens nifedypiny. W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków należy ściśle obserwować pacjenta, a w razie potrzeby zmniejszyć dawkę nifedypiny.

Jednoczesne stosowanie z diazepamem może spowodować znaczące zmniejszenie stężenia diltiazemu w osoczu, co jest prawdopodobnie związane ze zmniejszeniem wchłaniania.

Produktu Dilzem 120 retard nie należy stosować z wymienionymi powyżej produktami leczniczymi, chyba że tak zaleci lekarz.

Uwaga:

Po przeszczepieniu narządu należy pamiętać, że:

Stężenie cyklosporyny A w surowicy krwi może zwiększać się w czasie jednoczesnego leczenia diltiazemem. Podczas długotrwałej terapii cyklosporyną A i diltiazemem, dawka cyklosporyny A powinna być zmniejszona w celu utrzymania właściwego jej stężenia w osoczu. Zmniejszenie dawki cyklosporyny A powinno być indywidualnie ustalone na podstawie badań stężenia leku we krwi za pomocą specyficznych metod laboratoryjnych (np. za pomocą przeciwciał monoklonalnych).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie diltiazemu w ciąży jest przeciwwskazane.

Dane dotyczące stosowania diltiazemu chloroworku u kobiet w ciąży są niewystarczające.

Zaobserwowano dwa przypadki wystąpienia wad sercowo-naczyniowych u niemowląt, których matki stosowały diltiazemu chlorowoderek w pierwszym trymestrze ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym działanie teratogenne (patrz punkt 5.3). W przypadku stosowania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące diltiazem powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Laktacja

Diltiazem przenika do mleka matki, dlatego jego stosowanie w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane. W przypadku konieczności stosowania diltiazemu chlorowodorku u kobiet w okresie laktacji należy odstawić niemowlę od piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nawet w przypadku stosowania zgodnie z zaleceniami, produkt Dilzem 120 retard może wpływać na szybkość reakcji w stopniu, który zaburza zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Dotyczy to zwłaszcza rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki i jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Ocena działań niepożądanych opiera się na następujących kryteriach częstotliwości:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

| Klasyfikacja układowo-narządowa | Działania niepożądane |
|---|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Bardzo rzadko | Ciężkie reakcje alergiczne manifestujące się eozynofilią i limfadenopatią |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Bardzo rzadko | Hiperglikemia, co należy wziąć pod uwagę podczas stosowania leku u pacjentów z cukrzycą |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Często | Ból głowy, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, osłabienie |
| Niezbyt często | Bezsenność, omamy i stany depresyjne |
| Zaburzenia serca | |
| Bardzo rzadko | Głównie u pacjentów otrzymujących duże dawki produktu i (lub) tych, u których istniało istotne uszkodzenie serca przed wdrożeniem terapii obserwowano: bradykardię, bloki zatokowo - przedsionkowe i przedsionkowo - komorowe, niedociśnienie tętnicze, kołatanie serca, omdlenia, zmniejszenie pojemności minutowej serca i niewydolność serca |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Często | Obrzęki stawów skokowych lub kończyn dolnych |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Niezbyt często | Niepożądane objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zgaga, biegunka, zaparcie) |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Niezbyt często | Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, GGTP, LDH) oraz fosfatazy alkalicznej wskutek ostrego uszkodzenia wątroby. Dlatego też, u pacjentów leczonych diltiazemem, zaleca się regularne, kontrolne oznaczanie parametrów czynności wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Często | Alergiczne odczyny skórne w postaci zaczerwienienia, świądu lub wysypki |
| Bardzo rzadko | Ciężkie reakcje alergiczne w postaci rumienia |

| | |
|---|--|
| | wysiękowego wielopostaciowego, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyell'a, zmiany podobne do toczenia rumieniowatego |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | |
| Bardzo rzadko | Zaburzenia potencji |

Podczas długotrwałego stosowania mogą wystąpić zmiany w obrębie dziąseł (rozrost dziąseł). Zmiany te ustępują całkowicie po odstawieniu leku, niemniej zaleca się szczególną dbałość o higienę jamy ustnej podczas przyjmowania produktu Dilzem 120 retard.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie diltiazemu chlorowodoru może prowadzić do ciężkiej hipotonii, bradykardii, niewydolności serca lub bloku przedsionkowo-komorowego, aż do zatrzymania krążenia.

Leczenie

Nie jest znane żadne swoiste antidotum na diltiazem. Należy stosować odpowiednie leczenie objawowe. Jeżeli od przyjęcia leku upłynęło niewiele czasu, należy wykonać płukanie żołądka, sprowokować wymioty, wykonać płukanie jelita cienkiego itp. Należy monitorować podstawowe czynności życiowe w warunkach oddziału intensywnej terapii i w razie potrzeby podjąć odpowiednie czynności:

- w przypadku hipotonii: pozycja leżąca, uzupełnianie objętości płynów, dożylnie podawanie leków sympatykomimetycznych (np. dopamina, dobutamina, noradrenalina), o ile to jest wskazane;
- w przypadku bradykardii, bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia: dożylnie podawanie leków parasympatykolitycznych (takich jak atropina) lub sympatykomimetycznych (takich jak orcyprenalina). W przypadku odpowiednich wskazań można zastosować czasowo stymulator serca;
- w przypadku objawów niewydolności serca: dożylnie podawanie glikozydów nasercowych, leków moczopędnych, katecholamin (takich jak dopamina, dobutamina) – według wskazań;
- w przypadku zatrzymania krążenia: zewnętrzny masaż serca, sztuczna wentylacja, monitorowanie EKG, leczenie z zastosowaniem stymulatora lub defibrylacja – według wskazań.

Usunięcie leku z organizmu możliwe jest za pomocą plazmaferezy z zastosowaniem ludzkich albumin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o bezpośrednim działaniu nasercowym, pochodne benzotiazepiny.

kod ATC: C08DB01

Diltiazemu chlorowodorek jest antagonistą wapnia. Substancje z tej grupy hamują napływ wapnia przez błony komórkowe. Jako antagonistą wapnia, diltiazem działa na mięśnie gładkie, w szczególności na mięśnie gładkie naczyń. Diltiazemu chlorowodorek powoduje zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, jako rezultat rozszerzenia naczyń, co z kolei prowadzi do zmniejszenia obciążenia następczego. Ostatecznie dochodzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Diltiazemu chlorowodorek, jako antagonistą wapnia, ma silne działanie na mięsień sercowy. W dawkach terapeutycznych diltiazem ma bezpośrednie ujemne działanie chronotropowe, hamuje więc odruchowe zwiększenie częstości akcji serca. Diltiazemu chlorowodorek zmniejsza szybkość przewodzenia bodźców pomiędzy przedsionkiem a komorą. Może także wykazywać ujemne działanie izotropowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Diltiazemu chlorowodorek jest wchłaniany z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym w 80% - 90%.

Diltiazemu chlorowodorek w znacznym stopniu podlega „efektowi pierwszego przejścia”. Dlatego dostępność układowa leku wynosi jedynie około 40%. Maksymalne stężenia diltiazemu chlorowodoru w osoczu krwi występują po 3 - 4 godzinach po podaniu doustnym. Objętość dystrybucji diltiazemu chlorowodoru wynosi około 5 l/kg masy ciała. Wiązanie leku z białkami osocza wynosi 70% - 85%, z czego 35% - 40% jest związane z albuminami.

Metabolizm i wydalanie

Diltiazemu chlorowodorek jest prawie całkowicie metabolizowany w wątrobie. Wykazano obecność następujących szlaków biotransformacji tego leku:

- deacetylacja do głównych metabolitów (N-demetylodiltiazemu oraz deacetylodiltiazemu),
- oksydacyjna O i N-demetylacja,
- sprzężanie do metabolitów fenolowych.

W porównaniu do diltiazemu, jego główne metabolity, N-demetylodiltiazem oraz deacetylodiltiazem wykazują słabsze działanie farmakologiczne. Siła ich działania stanowi odpowiednio około 20% lub około 25% - 50% siły działania diltiazemu. Inne metabolity nie są czynne farmakologicznie. W przypadku zaburzeń czynności wątroby należy spodziewać się opóźnienia metabolizmu diltiazemu chlorowodoru.

Diltiazemu chlorowodorek jest wydalany przez nerki w około 70% w postaci skoniugowanych metabolitów i w około 4% w postaci niezmienionej, pozostała ilość jest wydalana z kałem.

Średni okres półtrwania diltiazemu chlorowodoru wynosi 6 godzin. Może on wahać się od 2 do 11 godzin. Okres półtrwania diltiazemu może być wydłużony, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym lub z zaburzoną czynnością wątroby.

Diltiazemu chlorowodorkowi oraz jego metabolit, deacetylodiltiazem, mogą w niewielkim stopniu podlegać kumulacji w osoczu krwi po wielokrotnym podaniu leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki szeroko zakrojonych badań *in vivo*, jak też *in vitro* badających działanie mutagenne oraz badania rakotwórczości *in vivo* były ujemne.

Diltiazem powoduje obumieranie zarodków oraz ma działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików (występują wady rozwojowe kręgosłupa i kończyn) oraz zaburza płodność u szczurów. Dodatkowo u szczurów rzadko obserwowano występowanie wad układu sercowo-naczyniowego, po dootrzewnowym podaniu diltiazemu w dużych dawkach. Podawanie leku w ostatnim okresie ciąży u szczurów powodowało dystocję i zwiększenie wskaźnika umieralności okołoporodowej u potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

laktoza jednowodna, olej rycynowy uwodniony, kwas stearynowy, karmeloza sodowa 300, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek, talk, makrogol 6000, polidimetylosiloksan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PCV lub Al/PVC/PVDC zawierające 30 tabletek w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Parke Davis GmbH
Pfizerstr. 1
76139 Karlsruhe
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4829

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

22.03.2000/28.04.2005/18.04.2006/11.02.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2010 -03- 16

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15