

2007-07-31

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dilzem 180 retard; 180 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 180 mg diltiazemu chlorowodoru (*Diltiazemi hydrochloridum*).

Produkt zawiera laktozę jednowodną.

Substancje pomocnicze – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Dilzem 180 retard – białe, owalne tabletki powlekane z zaznaczoną linią podziału po obydwu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Choroba niedokrwienne serca pod postacią:
 - dusznicy bolesnej stabilnej
 - dusznicy bolesnej niestabilnej
 - dusznicy bolesnej naczynioskurczowej (postać Prinzmetala)
- 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 niedokrwienne serca

Dwa razy na dobę 1/2 tabletki o przedłużonym uwalnianiu preparatu Dilzem 180 retard (co odpowiada 180 mg diltiazemu chlorowodoru 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

1 tabletkę o przedłużonym uwalnianiu preparatu Dilzem 180 retard na dobę (co odpowiada 180 mg diltiazemu chlorowodoru na dobę), przyjęta rano.

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 preparatu powinny odbywać się wyłącznie na zlecenie lekarza. Dilzem 180 retard należy odstawiać powoli, zmniejszając kolejne przyjmowane dawki, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Stosowanie u osób w wieku podeszłym

Preparat Dilzem 180 retard musi być ostrożnie stosowany u pacjentów w wieku podeszłym.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Preparat Dilzem 180 retard musi być ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Preparat Dilzem 180 retard musi być ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

4.3. Przeciwwskazania

Stosowanie diltiazemu jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na diltiazem lub jakąkolwiek substancję pomocniczą
- zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia)
- zespół chorego węzła zatokowego
- zaburzenia przewodzenia zatokowo-predsionkowego (blok zatokowo-predsionkowy 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;
- 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);
- przy jednoczesnym leczeniu doustnymi beta - adrenolitykami (patrz punkt 4.5);
- przy jednoczesnym stosowaniu preparatu Dilzem 180 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 preparatu Dilzem 180 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 oraz inne rodzaje interakcji

Należy wziąć pod uwagę następujące interakcje pomiędzy diltiazemem, a innymi substancjami:

Dilzem 180 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 bódźco-przewodzący. Jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych, przeciwartmicycznych, glikozydów naparstnicy może prowadzić do znacznej bradykardii, wyższego stopnia bloków przedsionkowo-komorowych, silniejszego efektu hipotensyjnego i niewydolności serca. Dlatego też, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w trakcie

przypadkach .

Jednoczesne stosowanie preparatu Dilzem 180 mg 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 izoenzym 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 pod kątem objawów przedawkowania powyższych leków w trakcie ich równoczesnego 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.

Przy jednoczesnym stosowaniu diltiazemu i anestetyków wziewnych w rzadkich przypadkach może dojść do hipotonii lub bradykardii.

Diltiazem zmniejsza klirens nifedypiny. Przy jednoczesnym stosowaniu 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.

Preparatu Dilzem 180 retard nie należy stosować z wymienionymi powyżej produktami leczniczymi chyba, że tak zaleci lekarz.

Uwaga:

Po przeszczepieniu narządu należy pamiętać, że:

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

Stężenie cyklosporyny A w osoczu 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. Redukcja dawki cyklosporyny A powinna być indywidualnie ustalona na podstawie badań stężenia leku w osoczu przy użyciu specyficznych metod laboratoryjnych (np. za pomocą przeciwciał monoklonalnych).

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie diltiazemu w ciąży jest przeciwwskazane.

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

Zaobserwowano dwa przypadki wystąpienia wad sercowo-naczyniowych u niemowląt, których matki stosowały diltiazemu chlorowodorek 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 przechodzi do mleka matki, dlatego jego stosowanie w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane. W przypadku konieczności stosowania diltiazemu chlorowodoru u kobiet w czasie 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, preparat Dilzem 180 retard może wpływać na szybkość reakcji w stopniu, który upośledza zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Uwagi te dotyczą zwłaszcza wstępnego okresu terapii, okresu po zwiększeniu dawki i w połączeniu z alkoholem.

4.8. Działania niepożądane

Ocena działań niepożądanych opiera się na następujących kryteriach częstości:

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: $< 1/10\ 000$

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	ból głowy, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, osłabienie
Niezbyt często	bezsenność, omamy i stany depresyjne
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 Stevens-Johnsona, zespół Lyell'a, zmiany podobne do toczenia rumieniowatego
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	niepożądane objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zgaga, biegunka, zaparcia)
Zaburzenia wątroby	
Niezbyt często	przemijający wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, GGTP, LDH) oraz fosfatazy alkalicznej wskutek ostrego uszkodzenia wątroby. Dlatego też, u pacjentów leczonych diltiazemem zaleca się kontrolne oznaczanie parametrów czynności wątroby w regularnych odstępach czasu
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyń	
Często	obrzęki stawów skokowych lub kończyn dolnych
Bardzo rzadko	głównie u pacjentów otrzymujących duże dawki preparatu i (lub) tych, u których istniało istotne uszkodzenie serca przed wdrożeniem terapii obserwowano: bradykardię, bloki zatokowo - przedsionkowe i przedsionkowo - komorowe, niedociśnienie tętnicze, palpacje, omdlenia, zmniejszenie pojemności minutowej serca i niewydolność serca
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	ciężkie reakcje alergiczne manifestujące się eozynofilią i limfadenopatią

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko	zaburzenia potencji
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	hiperglikemia, co należy wziąć pod uwagę podczas stosowania leku u pacjentów z cukrzycą

Przy długotrwałym stosowaniu 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 preparatu Dilzem 180 retard.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie diltiazemu chlorowodorku 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 oddziały intensywnego leczenia 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 jest to 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 przy pomocy plazmaferezy z zastosowaniem ludzkich albumin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywni antagoniści kanałów wapniowych działający bezpośrednio na mięsień sercowy, pochodne benzotiazepiny.

Kod ATC: C08DB01

Diltiazemu chlorowodorek jest antagonistą kanałów wapniowych. Substancje z tej grupy hamują napływ wapnia przez błony komórkowe. Jako antagonistą kanałów wapniowych, 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 kanałów wapniowych, 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 inotropowe.

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:

- dezacetylacja do głównych metabolitów (N-dezmetylodiltiazemu oraz dezacetylodiltiazemu),
- oksydacyjna O i N-demetylacja,
- sprzężanie do metabolitów fenyolowych.

W porównaniu do diltiazemu, jego główne metabolity, N-dezmetylodiltiazem oraz dezacetylodiltiazem 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 nie zmienionej, pozostała ilość jest wydalana ze stolcem.

Średni okres półtrwania diltiazemu chlorowodoru wynosi 6 godzin. Może on wahać się od 2 do 12 godzin.

godzin. Okres półtrwania diltiazemu może być wydłużony, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym lub z zaburzeniami czynności wątroby.

Diltiazemu chlorowoderek oraz jego metabolit, dezacetylodiltiazem, mogą w niewielkim stopniu podlegać kumulacji w osoczu krwi przy wielokrotnym podawaniu 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

Substancje pomocnicze preparatu Dilzem 180 retard: laktoza jednowodna, olej rycynowy uwodorniony, kwas stearynowy, hydroksyetyloceluloza, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek, talk, makrogol 6000, polidimetylosiloksan.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres trwałości

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Bez specjalnych 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:

4833

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

22.03.2000/23.03.2006

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

2007 -12- 2 0

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