

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

2008-07-25

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dilzem, 60 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 60 mg diltiazemu chlorowodorku (*Diltiazemi hydrochloridum*).

Produkt zawiera laktozę jednowodną (170 mg w jednej tabletki).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Białe, okrągłe tabletki z napisem „D 60” na jednej stronie, z zaznaczoną linią podziału na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- choroba niedokrwienna serca pod postacią:
 - dusznicy bolesnej stabilnej
 - dusznicy bolesnej niestabilnej
 - dusznicy bolesnej naczynioskurczowej (postać Prinzmetala)
- nadciśnienie tętnicze.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Poniższy schemat dawkowania zalecany jest dla osób dorosłych.

Choroba niedokrwienna serca

Trzy razy na dobę 1 tabletki produktu Dilzem (co odpowiada 180 mg diltiazemu chlorowodorku na dobę). Dawka leku może być 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

Trzy razy na dobę 1 tabletki produktu Dilzem (co odpowiada 180 mg diltiazemu chlorowodorku na dobę). W zależności od odpowiedzi pacjenta na lek, dawka leku może być stopniowo zwiększona do maksymalnej dawki 360 mg diltiazemu chlorowodorku na dobę.

W przypadku wystąpienia zadowalającego efektu hipotensyjnego wskazane jest rozważenie zmniejszenia dawki diltiazemu chlorowodorku.

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

Produkt Dilzem musi być ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby i/lub nerek oraz u osób w wieku podeszłym.

Stosowanie leku Dilzem u dzieci

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały ocenione.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować w całości, przed posiłkami, popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedna szklanka wody).

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Dilzem jest z reguły długotrwałe. Przerwanie leczenia lub zmiana w dawkowaniu produktu powinna odbywać się wyłącznie pod nadzorem lekarza. Produkt Dilzem należy odstawiać powoli. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

4.3. Przeciwwskazania

Dilzem nie może być stosowany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na diltiazemu chlorowodorek lub jakąkolwiek substancję pomocniczą
- zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia)
- zespół chorego węzła zatokowego
- zaburzenia przewodzenia zatokowo – przedsionkowego (blok zatokowo-predsionkowy II lub III stopnia)
- wstrząs
- nasilone niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg)
- 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).

Nie stosować jednocześnie dożylnie leków beta-adrenolitycznych z lekiem Dilzem.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególniej ostrożności wymaga podawanie produktu Dilzem w następujących przypadkach:

- u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym lub zatokowo-przedsionkowym I stopnia i zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego (takimi jak blok prawej lub lewej odnogi pęczka Hisa)
- u pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym krwi (patrz punkt 4.3)
- u pacjentów w podeszłym wieku (ulega wówczas wydłużeniu okres półtrwania) (patrz punkt 4.2)
- u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i/lub nerek (patrz punkt 4.2)
- przy jednoczesnym leczeniu doustnymi lekami beta-adrenolitycznymi (patrz punkt 4.5).

Przy jednoczesnym stosowaniu produktu Dilzem i karbamazepiny, midazolamu, triazolamu, alfentanylu, teofiliny, cyklosporyny A, digoksyny lub digitoksyny należy obserwować pacjenta w kierunku występowania objawów przedawkowania tych produktów leczniczych (patrz punkt.4.5).

Leczenie nadciśnienia z zastosowaniem produktu Dilzem wymaga regularnej kontroli lekarskiej.

Na podstawie obserwacji dokonanych w badaniach *in vivo* oraz *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 produktem Dilzem a innymi substancjami: Diltiazemu chlorowodorek może nasilać działanie innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych przyjmowanych w tym samym czasie.

W trakcie jednoczesnego podawania z produktem Dilzem innych leków działających na serce może wystąpić: pogłębienie hamującego wpływu na częstość pracy serca i/lub układ bodźco-przewodzący. Jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych, przeciwartmicznych, 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 takich przypadkach.

Jednoczesne stosowanie diltiazemu chlorowodoru i leków beta-adrenolitycznych podawanych dożylnie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

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 i/lub przedłużenia działania, w tym wystąpienia działań niepożądanych (np: rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych, zapalenia mięśni, zapalenia wątroby).

Jednoczesna terapia diltiazemu chlorowodorkiem 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 diltiazemu chlorowodorkiem, oznaczanie ich stężenia w osoczu, a w razie potrzeby odpowiednią modyfikację przyjmowanych dawek (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Diltiazemu chlorowodorek 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 chlorowodorku w osoczu, co jest prawdopodobnie związane ze zmniejszeniem wchłaniania.

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

Uwaga:

Po przeszczepieniu narządu należy pamiętać, że:

Stężenie cyklosporyny A w osoczu krwi może zwiększać się w czasie jednoczesnego leczenia produktem Dilzem. Podczas długotrwałej terapii cyklosporyną A i diltiazemu chlorowodorkiem, 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

Stosowanie diltiazemu chlorowodoru podczas ciąży i laktacji jest przeciwwskazane.

Ciąża

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). Stosowanie diltiazemu chlorowodoru w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W przypadku stosowania u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące diltiazemu chlorowodorek powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Laktacja

Diltiazemu chlorowodorek 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, produkt Dilzem 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: $< 1/10\ 000$

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

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	ból głowy, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, osłabienie
Niezbyt często	bezsennność, 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 zaleca się kontrolne oznaczanie parametrów czynności wątroby w regularnych odstępach czasu
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe	
Często	obrzęki stawów skokowych lub kończyn dolnych
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, 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 produktu Dilzem.

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 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:
zewnątrzny masaż serca, sztuczna wentylacja, monitorowanie EKG, leczenie z zastosowaniem stymulatora lub defibrylacja – według wskazań.

Wtórne usuwanie leku:

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, diltiazemu chlorowodorek 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 diltiazemu chlorowodorek ma bezpośrednie ujemne działanie chronotropowe, hamuje więc odruchowe zwiększenie częstości akcji serca. Diltiazemu chlorowodorek opóźnia szybkość przewodzenia bodźców pomiędzy przedsionkiem a komorą. Może także wykazywać ujemne działanie inotropowe.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

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

Diltiazemu chlorowodorek w znacznym stopniu podlega metabolizmowi podczas "pierwszego przejścia" przez wątrobę, 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 wynosi 70% - 85%, z czego 35% - 40% jest związane z albuminami.

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

- dezacetylacja do głównego metabolitu I
- oksydatywna 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 chlorowodoru. Inne

metabolity nie są czynne farmakologicznie. W przypadku zaburzeń czynności wątroby należy spodziewać się opóźnienia metabolizmu diltiazemu chlorowodorku.

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 chlorowodorku wynosi 6 godzin. Może on wahać się od 2 do 11 godzin. Okres półtrwania diltiazemu chlorowodorku może być wydłużony, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym lub z zaburzeniami czynności wątroby.

Diltiazemu chlorowodorek 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 produktu Dilzem: laktoza jednowodna, olej rycynowy uwodorniony, kwas stearynowy, karmeloza sodowa, magnezu stearynian.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

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

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC zawierające 100 tabletek w tekturowym pudełku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gödecke GmbH

Pfizerstr. 1

76139 Karlsruhe

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

R/2050

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

07.06.1999/17.08.2004/13.06.2005

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

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

2008 -09- 16