

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Diltiazem hydrochloride ADOH, 200 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Diltiazem hydrochloride ADOH, 300 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera powlekane granulki o przedłużonym uwalnianiu z dawką 200 mg diltiazemu chlorowodoru, będącego substancją czynną.

Każda kapsułka zawiera powlekane granulki o przedłużonym uwalnianiu z dawką 300 mg diltiazemu chlorowodoru, będącego substancją czynną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde.

Diltiazem hydrochloride ADOH, 200 mg: nieprzezroczyste kapsułki w rozmiarze „1” z trzonem i zamknięciem otoczki w kolorze białym, zawierające granulki o odcieniu bieli.

Diltiazem hydrochloride ADOH, 300 mg: nieprzezroczyste kapsułki w rozmiarze „0” z białym trzonem i zielonym zamknięciem otoczki, zawierające granulki w kolorze białym do odcieni bieli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**4.1 Wskazania do stosowania**

Nadciśnienie tętnicze w stopniu łagodnym do umiarkowanego oraz dławica piersiowa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawaniaDawkowanie

Diltiazem hydrochloride ADOH 200 i Diltiazem hydrochloride ADOH 300 są produktami o przedłużonym uwalnianiu przeznaczonymi do stosowania raz na dobę. Kapsułek nie należy rozgryzać. Trzeba je połykać w całości, popijając wodą, najlepiej przed posiłkiem lub w jego trakcie. Schematy dawkowania mogą różnić się u pacjentów z dławicą lub nadciśnieniem tętniczym.

Dorośli: _____

Dławica i nadciśnienie tętnicze: dawka początkowa to zwykle jedna kapsułka produktu leczniczego Diltiazem hydrochloride ADOH 200 na dobę. Dawka ta może być zwiększona do jednej kapsułka produktu leczniczego Diltiazem hydrochloride ADOH 300 na dobę lub 2 kapsułek produktu leczniczego Diltiazem hydrochloride ADOH 200 na dobę (łącznie 400 mg). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można rozważyć zastosowanie większej dawki w postaci jednej kapsułka produktu leczniczego Diltiazem hydrochloride ADOH 300 z jedną kapsułka produktu leczniczego Diltiazem

**200 mg i 300 mg,
twarde kapsułki o przedłużonym uwalnianiu**

hydrochloride ADOH 200 (łącznie 500 mg).

Pacjenci w podeszłym wieku i z zaburzoną funkcją wątroby lub nerek:

Należy monitorować akcję serca i nie należy zwiększać dawki, jeśli akcja serca spadnie poniżej 50 akcji na minutę. Stężenie diltiazemu w osoczu u tej grupy pacjentów może być większe.

W razie potrzeby należy rozważyć stosowanie ostrożnego stopniowego zwiększania dawek, gdyż indywidualne reakcje pacjentów mogą się różnić.

Sposób podawania

Dławica i nadciśnienie tętnicze: dawka początkowa powinna obejmować jedną kapsułkę produktu leczniczego Diltiazem hydrochloride ADOH 200 na dobę. W razie wskazań klinicznych dawka ta może być zwiększona do jednej kapsułki produktu leczniczego Diltiazem hydrochloride ADOH 300 na dobę.

Dzieci i młodzież:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Diltiazem hydrochloride ADOH u dzieci. Z tego powodu diltiazem nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zespół chorego węzła zatokowego, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia u pacjentów bez działającego stymulatora serca.

Znaczna bradykardia (poniżej 50 akcji na minutę).

Niewydolność lewokomorowa z zastojem w krążeniu płucnym.

Okres laktacji (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne stosowanie z wlewem dantrolenu (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niezbędna jest ścisła obserwacja pacjentów z upośledzoną funkcją lewej komory, bradykardią (ryzyko zaostrzenia) lub blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia lub wydłużeniem odstępu PR wykrytym w elektrokardiogramie (ryzyko zaostrzenia i rzadziej bloku całkowitego).

U pacjentów w podeszłym wieku i z niewydolnością nerek lub wątroby może wystąpić wzrost stężenia diltiazemu w osoczu. Należy zwrócić baczną uwagę na przeciwwskazania i środki ostrożności, a także, w szczególności na początku leczenia, należy dokładnie monitorować akcję serca.

W przypadku znieczulenia ogólnego pacjenta anestezjolog musi być poinformowany o leczeniu diltiazemem. Zmniejszenie kurczliwości, przewodzenia i automatyzmu serca, a także rozszerzenie naczyń związane ze środkami znieczulającymi mogą zostać spotęgowane w wyniku działania blokerów kanału wapniowego.

Leczenie przy użyciu diltiazemu może być związane ze zmianami nastroju, łącznie z depresją. Wczesne rozpoznanie istotnych objawów jest ważne zwłaszcza u predysponowanych pacjentów. W takich przypadkach należy rozważyć odstawienie leku.

Diltiazem wywiera hamujący wpływ na motorykę jelit. Dlatego należy stosować go ostrożnie u pacjentów zagrożonych wystąpieniem niedrożności jelit.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

ZE WZGLĘDÓW BEZPIECZEŃSTWA PRZECIWWSKAZANE JEST ŁĄCZENIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Dantrolen (we wlewie)

Zaobserwowano regularne występowanie migotania komór prowadzące do śmierci u wszystkich zwierząt, którym podawano dożylnie jednocześnie werapamil i dantrolen.

Łączenie antagonisty wapnia i dantrolenu jest więc potencjalnie niebezpieczne (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

ŁĄCZENIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH WYMAGAJĄCE OSTROŻNOŚCI:

Antagoniści receptorów alfa

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Jednoczesne stosowanie antagonistów receptorów alfa może wywołać lub pogłębić niedociśnienie. Łączenie diltiazemu z antagonistą receptorów alfa można rozważyć jedynie pod warunkiem ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego.

Beta-adrenolityki

Możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu (istotna bradykardia, zahamowanie zatokowe), zaburzeń przewodzenia zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego, a także niewydolności serca (efekt synergistyczny).

Takie połączenie należy stosować pod ścisłą kontrolą kliniczną i EKG, szczególnie na początku leczenia.

Amiodaron, digoksyna

Zwiększone ryzyko wystąpienia bradykardii. Należy zachować ostrożność przy łącznym stosowaniu tych leków z diltiazemem, szczególnie u osób w podeszłym wieku oraz w przypadku stosowania dużych dawek.

Leki antyarytmiczne

W związku z antyarytmicznymi właściwościami diltiazemu przepisywanie go łącznie z innymi lekami antyarytmicznymi nie jest zalecane ze względu na ryzyko zwiększenia sercowych działań niepożądanych w wyniku efektu addytywnego. Takie połączenie można stosować wyłącznie pod ścisłą kontrolą kliniczną i EKG.

Azotany

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe i uczucie osłabienia (addycyjne działanie wazodylatacyjne).

U wszystkich pacjentów leczonych antagonistami wapnia azotany można przepisywać wyłącznie w stopniowo wzrastających dawkach.

Cyklosporyna

Zwiększenie stężenia cyklosporyny we krwi. Zaleca się zmniejszenie dawki cyklosporyny, kontrolowanie funkcji nerek, oznaczanie stężenia puli krążącej cyklosporyny, a także dostosowanie dawki w trakcie terapii skojarzonej i po jej przerwaniu.

Karbamazepina

Zwiększenie stężenia karbamazepiny we krwi. Zaleca się oznaczanie stężenia karbamazepiny w osoczu, a w razie konieczności dostosowanie dawki.

**200 mg i 300 mg,
twarde kapsułki o przedłużonym uwalnianiu**Teofilina

Zwiększenie stężenia teofiliny we krwi.

H₂-blokery (cymetydyna i ranitydyna)

Zwiększenie stężenia diltiazemu w osoczu. Przy rozpoczęciu lub przerwaniu leczenia H₂-blokerami należy dokładnie kontrolować pacjentów aktualnie leczonych diltiazemem. Konieczne może być dostosowanie dobowej dawki diltiazemu.

Ryfampicyna

Ryzyko zmniejszenia stężenia diltiazemu w osoczu po rozpoczęciu leczenia ryfampicyną. Przy rozpoczynaniu lub po przerwaniu leczenia ryfampicyną pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani.

Lit

Ryzyko zwiększonej neurotoksyczności wywołanej przez lit.

POŁĄCZENIA LEKÓW, KTÓRE SĄ ISTOTNE:

Diltiazem jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Udokumentowano umiarkowane (mniej niż 2-krotne) zwiększenie stężenia diltiazemu w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4. Diltiazem jest także inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Jednoczesne stosowanie z innymi substratami izoenzymu CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu obu podawanych leków. Jednoczesne stosowanie diltiazemu z induktorem izoenzymu CYP3A4 może spowodować zmniejszenie stężenia diltiazemu w osoczu.

Statyny

Diltiazem jest inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i wykazano, że znacząco zwiększa wartość AUC niektórych statyn. Jednoczesne stosowanie diltiazemu i statyn metabolizowanych przez izoenzym CYP3A4 (np. atorwastatyny, fluwastatyny i simwastatyny) zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomiolizy. Konieczne może być dostosowanie dawki statyny (patrz także charakterystyki produktu leczniczego w odniesieniu do danej statyny). Jeśli to tylko możliwe, zaleca się stosowanie diltiazemu łącznie ze statynami, które nie są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4 (np. prawastatyna).

Benzodiazepiny (midazolam, triazolam)

Diltiazem znacząco zwiększa stężenia midazolamu i triazolamu w osoczu, a także wydłuża ich okres półtrwania. Przy przepisywaniu krótko działających benzodiazepin metabolizowanych w szlaku izoenzymu CYP3A4 u pacjentów stosujących diltiazem należy zachować szczególną ostrożność.

Kortykosteroidy (metyloprednizolon)

Diltiazem może zwiększyć stężenie metyloprednizolonu (przez hamowanie izoenzymu CYP3A4 oraz możliwe hamowanie P-glikoproteiny). Przy rozpoczynaniu leczenia metyloprednizolonem pacjent powinien być kontrolowany. Konieczne może być dostosowanie do dawki metyloprednizolonu.

OGÓLNE INFORMACJE, KTÓRE SĄ ISTOTNE:

Ze względu na możliwość wystąpienia działania addytywnego u pacjentów przyjmujących jednocześnie diltiazem i inne leki wpływające na kurczliwość i (lub) przewodnictwo serca konieczne jest zachowanie ostrożności i dokładne stopniowanie zwiększanie dawek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktacjęCiąża

Dane dotyczące stosowania diltiazemu u kobiet w ciąży są bardzo ograniczone. Jednak wykazano, że diltiazem ma toksyczny wpływ na rozrodczość u zwierząt (patrz punkt 5.3). Z tego powodu nie zaleca

się stosowania diltiazemu w czasie ciąży, a także u kobiet mogących zajść w ciążę, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Diltiazem jest wydzielany w małych stężeniach do mleka matki. Należy unikać karmienia piersią w czasie przyjmowania tego leku. Jeżeli zastosowanie diltiazemu jest uważane za konieczne z medycznego punktu widzenia, należy zastosować alternatywną metodę karmienia dziecka.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano negatywnego wpływu na płodność. U niektórych pacjentów leczonych blokerami kanałów stwierdzono odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników, które mogą mieć negatywny wpływ na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Na podstawie zgłaszanych działań niepożądanych, tj. zawrotów głowy (często), złego samopoczucia (często), wiadomo, że zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może ulec pogorszeniu.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane pogrupowano pod względem klas układów i narządów oraz częstości, w oparciu o dane pochodzące z badań klinicznych diltiazemu, z zastosowaniem następującej konwencji: 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 ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości zdarzenia niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia
Zaburzenia psychiczne			Niepokój, bezsenność		Zmiany nastroju (łącznie z depresją)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy			Zespół pozapiramidowy
Zaburzenia serca		Blok przedsionkowo-komorowy (może być I, II lub III stopnia; może wystąpić blok odnogi pęczka Hisa), uczucie kołatania serca	Bradykardia		Blok zatokowo-predsionkowy, zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe		Napadowe przekrwienie skóry	Niedociśnienie ortostatyczne		Zapalenie naczyń (łącznie z zapaleniem leukocytoklastycznym)

<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Zaparcia, dyspepsja, ból żołądka, nudności	Wymioty, biegunka	Uczucie suchości w jamie ustnej	Rozrost dziąseł
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AST, ALT, LDH, ALP)		Zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Rumień		Pokrzywka	Nadwrażliwość na światło (w tym rogowacenie liszajowate w obszarach skóry wystawionych na działanie słońca), obrzęk naczynioruchowy, wysypka, rumień wielopostaciowy (w tym zespół Stevensa i Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka), pocenie się, złuszczone zapalenie skóry, ostra uogólniona osutka krostkowa, czasami rumień ze złuszczeniem się z gorączką lub bez
<i>Zaburzenia układu rozdroczego i piersi</i>					Ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Obrzęk obwodowy	Złe samopoczucie			

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Skutki kliniczne ostrego przedawkowania mogą obejmować znaczne niedociśnienie prowadzące do zapaści, bradykardię zatokową z rozkojarzeniem przedsionkowo-komorowym przy podobnym rytmie przedsionków i komór lub bez tego rozkojarzenia, a także z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leczenie:

Leczenie w warunkach szpitalnych obejmuje płukanie żołądka i diurezę osmotyczną. Postępowaniem w przypadku zaburzeń przewodzenia jest czasowa stymulacja serca.

Proponowane leczenie korygujące zaburzenia: atropina, produkty lecznicze o działaniu wazopresyjnym, produkty lecznicze działające inotropowo, glukagon i wlew glukonianu wapnia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: bloker kanału wapniowego, kod ATC: C08DB01

Antagonista wapnia, lek przeciwnadciśnieniowy.

Diltiazem ogranicza wnikanie wapnia przez wolny kanał wapniowy w mięśniach gładkich naczyń i włóknach mięśnia sercowego w sposób zależny od napięcia. W tym mechanizmie diltiazem zmniejsza stężenie wewnątrzkomórkowego wapnia w białkach kurczliwych.

U zwierząt: diltiazem zwiększa przepływ wieńcowy krwi, nie wywołując zjawiska podkradania wieńcowego. Działa on na tętnice zarówno małe, duże, jak i krążenia obocznego. To działanie wazodylatacyjne, o umiarkowanym nasileniu w obszarach obwodowych tętnic układowych, może występować przy dawkach, które nie działają inotropowo ujemnie.

Aktywność farmakologiczna dwóch głównych aktywnych metabolitów krążących, czyli dezacetylodiltiazemu i N-monodezmetylodiltiazemu, w dławicy wynosi odpowiednio 10% i 20% wartości aktywności farmakologicznej związku macierzystego.

U ludzi: diltiazem zwiększa przepływ wieńcowy przez zmniejszenie oporu naczyń wieńcowych.

Dzięki umiarkowanej aktywności wywołującej bradykardię i zmniejszeniu oporu tętnic układowych diltiazem zmniejsza obciążenie serca.

Diltiazem nie wywiera u człowieka znaczącego działania depresyjnego na mięsień sercowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Diltiazem wchłania się dobrze (90%) u zdrowych ochotników po podaniu doustnym.

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zapewnia długotrwałe wchłanianie substancji czynnej, z uzyskaniem od 2 do 14 godzin po podaniu dawki stanu stacjonarnego stężenia w osoczu, w czasie którego występuje maksymalne stężenie w osoczu.

Biodostępność diltiazemu o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z produktem leczniczym o natychmiastowym uwalnianiu wynosi około 80%. Średni pozorny okres półtrwania w osoczu wynosi 8 godzin.

Diltiazem jest związany z białkami osocza w 80%–85% i słabo poddaje się dializie. W znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie.

Główny krążący metabolit, N-monodezmetylodiltiazem, stanowi około 35% krążącej puli diltiazemu.

Mniej niż 5% diltiazemu jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Dwadzieścia cztery godziny po przyjęciu dawki stężenie w osoczu u pacjentów pozostaje na poziomie 50 ng/ml, nawet po podaniu dawki 200 mg. Podczas długotrwałego stosowania stężenia diltiazemu w osoczu nie zmieniły się u żadnego z pacjentów.

**200 mg i 300 mg,
twarde kapsułki o przedłużonym uwalnianiu**

Średnie stężenia w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku oraz z niewydolnością nerek i wątroby są większe niż u osób młodych.

Spżycie pokarmu nie wpływa istotnie na właściwości farmakokinetyczne diltiazemu o przedłużonym uwalnianiu, jednakże w kilku pierwszych godzinach po podaniu dawki z posiłkiem zaobserwowano zwiększone wchłanianie.

Diltiazem i jego metabolity słabo poddają się dializie.

Wykazano, że produkty lecznicze diltiazemu do stosowania raz na dobę mają różne profile farmakokinetyczne i dlatego nie zaleca się zastępowania jednego produktu leczniczego innym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące rozrodzności przeprowadzono u myszy, szczurów i królików. Doustne podawanie dawek 4- do 6-krotnie (w zależności od gatunku) większych niż górna granica optymalnego zakresu dawkowania w badaniach klinicznych (480 mg raz na dobę co odpowiada 8 mg/kg raz na dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg) spowodowało obumarcie zarodków i płodów. Badania wykazały wystąpienie wad u płodu w obrębie szkieletu. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie wczesnej jednostkowej masy ciała młodych, ich przeżycia, a także dłuższy czas porodu i zwiększoną częstość porodów martwych.

Dane z badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka poza zagrożeniami opisanymi w innych punktach charakterystyki produktu leczniczego.

Nie zaobserwowano negatywnego wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Diltiazem hydrochloride ADOH 200:

powidon K30,
talk,
etyloceluloza,
kwas stearynowy

w kapsułce:

żelatyna,
dwutlenek tytanu (E171)

Diltiazem hydrochloride ADOH 300:

powidon K30,
talk,
etyloceluloza,
kwas stearynowy

w kapsułce:

żelatyna,
dwutlenek tytanu (E171),
indygotyna (E132),
żółcień chinolinowa (E104)

Nazwa firmy

Moduł 1.3.1.1

Nazwa produktu **Diltiazem hydrochloride ADOH**

Charakterystyka produktu leczniczego

**200 mg i 300 mg,
twarde kapsułki o przedłużonym uwalnianiu**

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

7 lub 28 kapsulek w blistrze z PVC/PVDC/Aluminium.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ADOH B.V.

Godfried Bomansstraat 31

6543 JA Nijmegen

Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO