

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diltiazem Arena 60 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține clorhidrat de diltiazem 60 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate plate, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu litera „D” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anginei pectorale cronice stabile, al anginei vasospastice (angina Prinzmetal) și al anginei instabile (în asociere cu nitrați organici, eventual blocante beta-adrenergice).

Tratamentul hipertensiunii arteriale, singur sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Angina pectorală:

Doza inițială recomandată este de 120 mg clorhidrat de diltiazem pe zi administrată fracționat în prize egale, de preferință înaintea meselor și seara înainte de culcare; doza va fi crescută treptat la intervale de 1-2 zile și administrată fracționat în prize egale (de 2-4 ori pe zi), până la obținerea unui răspuns satisfăcător. Doza optimă se situează în intervalul 180-360 mg clorhidrat de diltiazem pe zi. În anumite situații, se pot administra până la 480 mg clorhidrat de diltiazem pe zi.

Hipertensiune arterială:

Doza trebuie ajustată în mod individual.

Doza inițială recomandată este de 120-240 mg clorhidrat de diltiazem pe zi, administrată fracționat în prize egale, de preferință înaintea meselor și seara înainte de culcare. Efectul antihipertensiv maxim se observă de obicei după 14 zile de tratament continuu; de aceea, doza trebuie ajustată în mod corespunzător. Doza uzuală este cuprinsă între 240-360 mg clorhidrat de diltiazem pe zi.

Dacă diltiazemul se administrează concomitent cu alte medicamente antihipertensive, se obține un efect antihipertensiv aditiv. De aceea, în cazul administrării concomitente de diltiazem și alte medicamente antihipertensive, doza unuia dintre aceste medicamente trebuie ajustată.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă, de preferință înainte de masă.

Luați comprimatele în mod regulat, la aceleași ore din zi.

Dacă simțiți că efectul medicamentului dumneavoastră este prea slab sau prea puternic, nu schimbați doza, dar adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tulburări de conducere (bloc atrioventricular de gradul II sau III) exceptând pacienții cu pacemaker;

Pacienți cu sindrom de sinus atrial bolnav sau alte disfuncții sinusale, cu excepția unui implant de pacemaker ventricular;

Insuficiența ventriculară stângă cu stază pulmonară;

Bradycardie severă (≤ 40 bătăi pe minut);

Hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică sub 90 mm Hg);

Concomitent cu dantrolen administrat în perfuzie i.v.

Combinație cu ivabradină (vezi pct. 4.5)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se impune prudență la administrarea clorhidratului de diltiazem la pacienții cu alterarea funcției ventriculare stângi, bradicardie ușoară (risc de agravare), bloc atrioventricular de gradul I (risc de agravare, în mod excepțional până la bloc complet) sindrom Wolff-Parkinson-White, hipotensiune arterială ușoară.

Clorhidratul de diltiazem poate prelungi perioada refractară atrioventriculară fără prelungirea semnificativă a timpului de repolarizare a nodului sinusal, cu excepția pacienților cu sindrom de sinus bolnav; ca urmare a acestui fenomen destul de rar întâlnit poate să apară o scădere a ritmului cardiac și bloc AV de gradul II, III.

În cazuri foarte rare, medicamentul poate determina o creștere a valorilor enzimelor hepatice similară cu cea din afecțiunile hepatice acute. Aceste modificări sunt reversibile la oprirea tratamentului.

La pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală sau hepatică, concentrația plasmatică a diltiazemului poate fi crescută, apărând riscul de acumulare și toxicitate.

Diltiazemul se va administra cu prudență la pacienții care urmează deja tratamente cu medicamente care au o cale de metabolizare și eliminare asemănătoare, mai ales dacă acestea au un indice terapeutic îngust sau dacă pacientul suferă de insuficiență hepatică sau renală. Se recomandă ca dozele medicamentelor administrate simultan să fie ajustate.

În cazul tratamentului cronic: există posibilitatea ca diltiazemul să determine hipotensiune arterială simptomatică.

În cazul în care un bolnav, urmează să suporte o intervenție chirurgicală cu anestezie generală, medicul anesteziat trebuie informat dacă pacientul urmează tratament cu diltiazem.

Diltiazemul poate fi folosit la pacienți cu bloc de ramură izolat.

Diltiazemul poate fi administrat la pacienții cu afecțiuni respiratorii cronice.

Deoarece medicamentul conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate:

- dantrolen administrat în perfuzie i.v., deoarece există risc de fibrilație ventriculară.

- folosirea concomitentă cu ivabradina este contraindicată datorită efectului de reducere suplimentară a frecvenței cardiace a diltiazemului la ivabradină (vezi pct. 4.3)

Asocieri nerecomandate:

- antiaritmice - datorită posibilității apariției reacțiilor adverse cardiovasculare prin efect aditiv; asocierea impune supraveghere medicală și efectuarea electrocardiografeii.

Asocieri care necesita prudență:

- blocante alfa-adrenergice - datorită creșterii efectului hipotensor și al riscului de hipotensiune ortostatică severă; se impune supraveghere medicală (îndeosebi la începutul tratamentului);

- amiodaronă - datorită riscului crescut de bradicardie sau de bloc atrioventricular, în special la vârstnici; se impune supraveghere medicală și efectuarea electrocardiografeii;

- blocante beta-adrenergice - deoarece pot să apară tulburări ale automatismului cardiac (bradicardie marcată, suprimarea activității nodului sinusal), tulburări ale conducerii sinoatriale și atrioventriculare, insuficiență cardiacă (prin efect sinergic); asocierea nu trebuie făcută decât sub supraveghere medicală și monitorizare electrocardiografică, îndeosebi la vârstnici și la începutul tratamentului;

- ciclosporina - deoarece poate crește concentrația plasmatică a imunosupresorului, prin inhibarea metabolizării sale; sunt necesare scăderea dozei de ciclosporină, controlul funcției renale, măsurarea concentrațiilor plasmatică ale ciclosporinei și adaptarea dozelor în timpul asocierii și după întreruperea acesteia;

- carbamazepina - deoarece poate crește concentrația plasmatică, cu apariția manifestărilor de supradozaj, prin inhibarea metabolizării hepatice; se impune supraveghere medicală, eventual, scăderea dozelor de carbamazepină;

- digoxina - datorită riscului crescut de reacții toxice ale digitalicului, a cărei concentrație plasmatică poate crește;

- cimetidina - determină risc crescut de reacții toxice ale diltiazemului, prin creșterea concentrației sale plasmatică;

- midazolam (administrat intravenos) - deoarece poate crește concentrația plasmatică a benzodiazepinei, prin inhibarea metabolizării sale hepatice, cu mărirea efectului sedativ; se impun supraveghere medicală și scăderea dozelor;

- rifampicina - deoarece poate scădea concentrația plasmatică a diltiazemului, prin intensificarea metabolizării sale hepatice; se impun supraveghere medicală și ajustarea dozei de diltiazem în timpul asocierii și după oprirea acesteia;

- baclofen - deoarece crește efectul hipotensor; se impune supravegherea tensiunii arteriale, eventual adaptarea dozei medicamentului antihipertensiv.

Asocieri de care trebuie ținut seamă:

- imipramină, neuroleptice - deoarece crește efectul hipotensor și riscul de hipotensiune arterială ortostatică (prin efect aditiv);

-corticosteroizi, tetracosactid (în administrare sistemică) - care pot scădea efectul hipotensor al diltiazemului datorită retenției hidrosaline.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În cadrul studiilor efectuate la animale au fost puse în evidență efecte teratogene. Nu s-au efectuat studii controlate la om. Nu se recomandă administrarea medicamentului în timpul sarcinii decât după evaluarea raportului beneficiu matern/risc potențial fetal.

Alăptarea

Diltiazemul se excretă în cantități foarte mici în laptele matern. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul administrării medicamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deși diltiazemul nu exercită un efect direct asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, unele din reacțiile adverse ale tratamentului cronic (astenia, cefaleea, somnolența, amețelile, halucinațiile, hipotensiunea ortostatică) impun prudență în acest domeniu și acordarea permisiunii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje numai după o atentă evaluare a efectelor tratamentului asupra persoanei în cauză.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost raportate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări cardiace:

Frecvente: angină, blocuri atrioventriculare de diferite grade, palpitații
Mai puțin frecvente: bradicardie sinusală, bloc sinoatrial, insuficiență cardiacă congestivă
Foarte rare: modificări ale traseului electrocardiografic, hipotensiune arterială, sincope, extrasistole ventriculare.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: cefaleea, amețeli, astenie
Foarte rare: tremor, parestezii, sindrom extrapiramidal.

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: insomnie, iritabilitate
Foarte rare: amnezie, depresie, halucinații, somnolență, tulburări de personalitate

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: greața, constipație, indigestie, anorexie,
Mai puțin frecvente: diaree, creștere în greutate.
Foarte rare: hiperplazie gingivală, xerostomie,

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Foarte rare: ginecomastie, impotență.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: erupția cutanată tranzitorie
Foarte rare: peteșii, prurit, urticarie, dermatită exfoliativă, edeme ale membrelor inferioare.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Foarte rare: vasculită, fotosensibilitate.

Tulburări hepatobiliare:

Foarte rare: hepatită clinic manifestă, reversibilă la oprirea tratamentului.

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: creșterea moderată și tranzitorie a valorilor serice ale transaminazelor.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Foarte rare: nicturie, poliurie.

4.9 Supradozaj

Tabloul clinic al intoxicației acute masive cu diltiazem include hipotensiune marcată, mergând până la colaps, bradicardie sinusală cu sau fără disociație atrioventriculară, tulburări ale conducerii atrioventriculare. Tratamentul general poate include, după caz, administrarea de fluide, vasopresoare, calciu intravenos, lavaj gastric, diureză osmotică.

Tratamentul specific:

În caz de bradicardie: se administrează atropină (0,6-1 mg); dacă nu există răspuns la blocul vagal, se administrează cu prudență izoproterenol.
Bloc atrio-ventricular de grad înalt: se tratează ca și bradicardia; blocul fix atrio-ventricular de grad înalt trebuie tratat prin implantarea unui pacemaker.
Insuficiență cardiacă: se administrează medicamente inotrop-pozitive (izoproterenol, dopamină sau dobutamină) și diuretice.
Hipotensiune arterială: se administrează substanțe vasopresoare (de exemplu, dopamină sau bitartrat de levarterenol-forma levogiră a noradrenalinei).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: blocante selective ale canalelor de calciu cu efecte cardiace directe, derivați de benzotiazepine, codul ATC: C08DB01.

Mecanism de acțiune

Diltiazemul inhibă specific influxul intracelular al calciului la nivelul canalelor membranare lente, voltaj-dependente, situate în musculatura netedă vasculară și în miocard, scăzând concentrația calciului intracelular. La nivel vascular acțiunea sa determină vasodilatație arteriolară moderată și îmbunătățirea complianței arterelor mari. La hipertensivi se produce scăderea tensiunii arteriale legată de micșorarea rezistenței periferice, fără tahicardie reflexă.

Diltiazemul menține sau crește debitele sanguine renal și coronarian.

La nivel cardiac diltiazemul exercită efect vasodilatator coronarian. Nu modifică semnificativ debitul cardiac. Pe miocardul sănătos nu s-a pus în evidență un efect inotrop negativ. Diltiazemul scade moderat frecvența sinusală și poate exercita efect inhibitor la nivelul nodului sinusal. Prin acțiunea sa bradicardizantă moderată și scăderea rezistenței arteriale sistemice reduce travaliul cardiac.

Încetinește conducerea atrioventriculară cu risc de bloc atrioventricular. Nu are efect asupra conducerii la nivelul sistemului His-Purkinje.

După administrare se observă un ușor efect natriuretic. Administrat timp îndelungat nu stimulează sistemul renină – angiotensină – aldosteron și nu provoacă retenție hidrosalină. Diltiazemul nu are efect asupra glicoreglării, metabolismului lipidic și nici asupra lipoproteinelor plasmatice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția intestinală este rapidă.

Diltiazemul suferă o metabolizare intensă la primul pasaj hepatic, având o biodisponibilitate (comparativ cu administrarea intravenoasă) de aproximativ 40%. Dozele orale unice de 30-120 mg clorhidrat de diltiazem realizează concentrații plasmatice detectabile în 30-60 minute, iar concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 2-3 ore de la administrare.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 4 până la 8 ore.

Distribuție

Studiile *in vitro* demonstrează că 70-80% din diltiazem se leagă de proteinele plasmatice. Studii de legare competitivă de situsuri au mai arătat că legarea nu este afectată de concentrațiile terapeutice de digoxină, hidroclorotiazidă, fenilbutazonă, propranolol, acid salicilic sau warfarină. Concentrațiile plasmatice terapeutice de diltiazem se situează în intervalul de 50-200 ng/ml.

Metabolizare

Diltiazemul este metabolizat în ficat, prin dezacetilare. Principalul său metabolit activ este dezacetil diltiazemul. Excreția se face prin bilă (65%) și prin urină (35%). O foarte mică parte se excretă nemodificată prin urină. Profilul farmacocinetic nu este afectat de insuficiența renală. Totuși, la pacientul în vârstă, cu insuficiență hepatică și renală valorile concentrațiilor plasmatice sunt mai mari pentru aceleași doze.

Excreție

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după doze unice sau repetate este de aproximativ 3,5 ore.

Există o relație semnificativă între cantitățile administrate oral și valoarea concentrației plasmatice. O creștere a dozei este însoțită de o creștere proporțională a concentrației plasmatice, sugerând absența fenomenelor de saturație. O administrare constantă are drept consecință concentrații plasmatice relativ constante.

Diltiazemul și metaboliții săi sunt foarte puțin dializabili.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de carcinogenitate, de mutagenitate și de toxicitate asupra funcției de reproducere

Un studiu la șobolan, cu durata de 24 luni și un studiu efectuat la șoarece, cu durata de 21 luni, nu au evidențiat efecte carcinogene. De asemenea, testele bacteriene *in vitro* nu au demonstrat efecte mutagene. La șobolan, nu au fost observate efecte intrinseci asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină pH 102

Hipromeloză 5 mPas

Stearat de magneziu

Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, cod 024022, sector 2,

București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9501/2016/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.