

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diacordin 120 retard
120 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 120 mg diltiazémium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Jedna tableta obsahuje 49,50 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním
Takmer biele až slabo žltkasté ploché tablety s priemerom 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Angína pectoris - chronická stabilná forma (námahová) aj vazospastická (pokojuvú, tzv. Prinzmetalova varianta); esenciálna hypertenzia, v monoterapii alebo v kombinácii s ďalšími antihypertenzívami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

V oboch indikačných oblastiach je dávkovanie individuálne, podľa odpovede pacienta na liek - u starších osôb treba rátať so zvýšenou odpoveďou na dávku.

Dospelým sa zvyčajne podáva dvakrát denne 120 mg (1 tableta Diacordinu 120 retard).

Najvyššia denná dávka pre dospelých je 360 mg diltiazému (3 tablety Diacordinu 120 retard).

Môže byť potrebné upraviť dávku Diacordinu 120 retard a/alebo antihypertenzíva, ktoré sa pridáva ako súbežná liečba.

U starších osôb a u pacientov s poruchou funkcie pečene či obličiek sa liečba začína čo najnižšími dávkami a postupne sa dávky zvyšujú podľa terapeutickej odpovede.

Diacordin 120 retard sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich do 18 rokov nebola stanovená. Preto sa užívanie Diacordinu 120 retard u detí a dospievajúcich neodporúča.

Spôsob podávania

Tablety Diacordin 120 retard sa prehltávajú celé, nerozhryznuté, zapíjajú sa vodou alebo iným nealkoholickým nápojom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Syndróm chorého sínusu (sick sinus) s výnimkou, keď je prítomný funkčný ventrikulárny kardiostimulátor.
- Druhý alebo tretí stupeň AV blokády s výnimkou, keď je prítomný funkčný ventrikulárny kardiostimulátor.
- Ťažká bradykardia (menej ako 40 úderov za minútu).
- Zlyhanie ľavej srdcovej komory pľúcnou kongesciou.
- Súbežné použitie infúzie dantrolénu (pozri časť 4.5).
- Kombinácia s ivabradínom (pozri časť 4.5).
- Súbežné užívanie s lomitapidom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dôkladné sledovanie je potrebné u pacientov so zníženou funkciou ľavej komory, s bradykardiou (riziko exacerbácie) alebo s prvým stupňom AV blokády zaznamenatej na elektrokardiograme (riziko exacerbácie a zriedkavo úplnej blokády).

U pacientov s existujúcim ochorením srdca, najmä zníženou funkciou ľavej komory, závažnou bradykardiou alebo závažnou hypotenziou, sa hlásili prípady akútneho zlyhania obličiek v dôsledku zníženej perfúzie obličiek. Odporúča sa starostlivé sledovanie funkcie obličiek.

Pred celkovou anestéziou musí byť anesteziológ informovaný o prebiehajúcej liečbe diltiazémom. Blokátory kalciového kanálu môžu v spojení s anestetikom zosilňovať depresiu srdcovej kontraktility, konduktivity a automaticity ako aj vaskulárnej dilatácie.

U starších pacientov a u pacientov s renálnou alebo pečeneňovou insuficienciou sa môže objaviť zvýšenie plazmatickej koncentrácie diltiazému. Je potrebné starostlivo sledovať kontraindikácie a upozornenia a na začiatku liečby týchto pacientov dôkladne monitorovať, najmä srdcovú frekvenciu.

Blokátory kalciového kanála, ako je diltiazém, sa môžu spájať so zmenami nálady vrátane depresie (pozri časti 4.5 Liekové a iné interakcie a 4.8 Nežiaduce účinky).

Podobne ako iné antagonisty kalciového kanála, diltiazém má inhibičný účinok na intestinálnu motilitu. Preto sa musí u pacientov s rizikom rozvoja intestinálnej obštrukcie používať s opatrnosťou. Pri formách Diacordinu s predĺženým uvoľňovaním môžu zvyšky tablety prechádzať do stolice pacienta, avšak tieto zistenia nemajú žiadny klinický význam.

Pacientov s latentným alebo manifestným diabetom mellitus je nutné starostlivo sledovať kvôli zvýšeniu hladiny glukózy v krvi.

Použitie diltiazému môže vyvolať bronchospazmus vrátane zhoršenia astmy, najmä u pacientov s preexistujúcou bronchiálnou hyperreaktivitou. Prípady boli hlásené aj po zvýšení dávky. Pacienti majú byť počas liečby diltiazémom sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov poškodenia dýchania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť podania diltiazému deťom a dospievajúcim do 18 rokov sa nestanovila.

Diacordin 120 retard obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované súbežné používanie

Dantrolén (infúzia)

Pri súbežnom podaní intravenózneho verapamilu a dantrolénu bola u zvierat pravidelne pozorovaná letálna ventrikulárna fibrilácia. Kombinácia kalciového antagonistu a dantrolénu je preto potenciálne nebezpečná (pozri časť 4.3).

Ivabradín

Súbežné použitie s ivabradínom je kontraindikované, vzhľadom na to, že diltiazém má aditívny účinok k ivabradínu týkajúci sa zníženia tepovej frekvencie (pozri časť 4.3).

Lomitapid

Diltiazém (stredne silný inhibítor CYP3A4) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie lomitapidu prostredníctvom inhibície CYP3A4, čo vedie k zvýšenému riziku zvýšenia hladiny pečenej enzýmov (pozri časť 4.3).

Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť

Lítium

Riziko zvýšenia neurotoxicity vyvolanej lítiom

Nitrátové deriváty

Zvýšené hypotenzné účinky a slabosť (aditívne vazodilatačné účinky). U všetkých pacientov liečených kalciovými antagonistami treba predpisovať nitrátové deriváty len v postupne sa zvyšujúcich dávkach.

Teofylín

Zvýšenie hladiny teofylínu v krvnom obeh.

Alfa antagonisty

Zvýšené antihypertenzné účinky.

Súbežná liečba alfa-antagonistami môže spôsobiť alebo zhoršiť hypotenziu. O kombinácii diltiazému s alfa-antagonistom možno uvažovať len v prípade dôkladného monitorovania krvného tlaku.

Amiodarón, digoxín

Zvýšené riziko bradykardie.

Pri kombinácii týchto liečiv s diltiazémom sa vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov a pri užívaní vysokých dávok.

Betablokátory

Možnosť porúch srdcového rytmu (výrazná bradykardia, sínusové zástavenie), poruchy sinoatriálneho a atrioventrikulárneho vedenia a zlyhanie srdca (synergický účinok).

Takáto kombinácia sa môže použiť len pri dôkladnom klinickom a EKG monitorovaní, najmä na začiatku liečby.

Pri súbežnom používaní diltiazému s betablokátormi bolo hlásené zvýšené riziko depresie (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky).

Iné antiarytmiká

Pretože diltiazém má antiarytmické vlastnosti, jeho súbežné predpisovanie s inými antiarytmikami sa neodporúča (aditívne riziko zvýšených srdcových nežiaducich účinkov). Táto kombinácia sa môže použiť len pri dôkladnom klinickom a EKG monitorovaní.

Karbamazepín

Zvýšená hladina karbamazepínu v krvnom obeh.

Odporúča sa stanoviť plazmatickú koncentráciu karbamazepínu a v prípade potreby upraviť dávku.

Rifampicín

Po začatí liečby rifampicínom je riziko poklesu plazmatickej hladiny diltiazému. Po začatí alebo po ukončení liečby rifampicínom je potrebné pacienta dôkladne monitorovať.

H₂ antihistaminiká (cimetidín, ranitidín)

Zvýšenie koncentrácie diltiazému v plazme. Pacienti, ktorí sa práve liečia diltiazémom, musia byť dôkladne monitorovaní na začiatku, či pri ukončení liečby H₂ antihistaminikami. Môže byť potrebná úprava dennej dávky diltiazému.

Cyklosporín

Zvýšenie hladiny cyklosporínu v krvnom obeh.

Odporúča sa znížiť dávku cyklosporínu, monitorovať renálnu funkciu, stanoviť hladinu cyklosporínu v krvnom obeh a dávku treba upraviť počas kombinovanej liečby a po jej ukončení.

Fenytoín

Pri súbežnom podávaní s fenytoínom môže diltiazém zvyšovať plazmatickú koncentráciu fenytoínu. Odporúča sa, aby sa plazmatická koncentrácia fenytoínu sledovala.

RTG kontrastné látky

U pacientov liečených diltiazémom sa môžu zosilniť kardiovaskulárne účinky (napr. hypotenzia) intravenózneho bolusu iónovej RTG kontrastnej látky. Preto treba venovať špeciálnu pozornosť pacientom, ktorí súčasne dostávajú diltiazém a RTG kontrastnú látku.

Všeobecné informácie, ktoré treba vziať do úvahy:

Vzhľadom na potenciál aditívneho účinku je potrebná opatrnosť a starostlivá titrácia dávky u tých pacientov, ktorí dostávajú Diacordin súbežne s inými liečivami, o ktorých je známe, že majú vplyv na kontraktilitu srdca a/alebo vedenie vzruchov.

Antiagregačné lieky (napr. klopido-grel, tiklopidín, kyselina acetylsalicylová, prasugrel)

Vo farmakodynamickej štúdií bolo preukázané, že diltiazém inhibuje agregáciu krvných doštičiek. Aj keď klinický význam tohto zistenia nie je známy, je potrebné zvážiť potenciálne aditívne účinky pri použití diltiazému s antiagregačnými liekmi.

Diltiazém sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4. V prípadoch súbežného podávania so silnejším inhibítorom CYP3A4 sa zaznamenalo stredne veľké (menej ako dvojnásobok) zvýšenie plazmatickej koncentrácie diltiazému. Grapefruitový džús môže zvýšiť expozíciu diltiazému (1,2-násobok). Pacienti, ktorí konzumujú grapefruitový džús, musia byť sledovaní kvôli nežiaducim účinkom diltiazému. Pri podozrení, že vzniká interakcia, pacienti nemajú konzumovať grapefruitový džús.

Diltiazém je taktiež inhibítorom izoformy CYP3A4. Súbežné podávanie s inými substrátmi CYP3A4 môže spôsobiť zvýšenie plazmatickej koncentrácie obidvoch súbežne užívaných liečiv. Súbežné podávanie diltiazému s induktorom CYP3A4 môže spôsobiť pokles plazmatickej koncentrácie diltiazému.

Benzodiazepíny (midazolam, triazolam)

Diltiazém významne zvyšuje plazmatickú koncentráciu midazolamu a triazolamu a predlžuje ich biologický polčas. U pacientov užívajúcich diltiazém treba osobitne dávať pozor pri predpisovaní krátkodobo účinkujúcich benzodiazepínov metabolizujúcich sa cestou CYP3A4.

Kortikosteroidy (metylprednizolón)

Inhibícia metabolizmu metylprednizolónu (CYP3A4) a inhibícia p-glykoproteínu. Po začatí liečby metylprednizolónom musí byť pacient sledovaný. Môže byť potrebná úprava dávky metylprednizolónu.

Statíny

Diltiazém je inhibítorom CYP3A4 a preukázal významný nárast AUC niektorých statínov. Pri súbežnom používaní diltiazému sa vzhľadom na statíny metabolizované CYP3A4 môže zvýšiť riziko myopatie a rabdomyolýzy. Ak je to možné, spolu s diltiazémom sa má používať statín, ktorý sa nemetabolizuje CYP3A4, inak sa vyžaduje dôkladné sledovanie prejavov a príznakov potenciálnej statínovej toxicity.

Cilostazol

Inhibícia metabolizmu cilostazolu (CYP3A4). Preukázalo sa, že diltiazém zvyšuje expozíciu cilostazolu a zvyšuje jeho farmakologický účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O použití diltiazému u gravidných žien je iba obmedzené množstvo údajov. Štúdie na niektorých druhoch zvierat (potkan, myš, králik) preukázali reprodukčnú toxicitu. Z týchto dôvodov sa neodporúča liek užívať počas gravidity, ani u žien vo fertílno m veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Diltiazém sa v nízkej koncentrácii vylučuje do materského mlieka.

Z týchto dôvodov sa má vyhnúť užívaniu tohto lieku počas dojčenia.

Ak sa použitie Diacordinu považuje z medicínskeho hľadiska za nevyhnutné, je potrebné zaviesť alternatívny spôsob výživy dieťaťa.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve diltiazému na plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Prípadný výskyt zvýšenej únavy a závratu na začiatku liečby môže viesť k ovplyvneniu činností vyžadujúcich zvýšenú pozornosť, ako je motorická koordinácia a rýchle rozhodovanie (napr. vedenie vozidiel, obsluha strojov, práca vo výškach a pod.).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sa najčastejšie objavia na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávok.

V nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté nežiaduce účinky diltiazému rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA spolu s ich frekvenciou: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov):

MedDRA trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	trombocytopenia ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	hyperglykémia ¹
Psychické poruchy	Menej časté	nervozita, nespavosť
	Neznáme	zmeny nálady vrátane depresie ¹
Poruchy nervového systému	Časté	bolesti hlavy, závraty
	Neznáme	extrapyramídálny syndróm ¹
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	atrioventrikulárny blok (môže byť prvého, druhého alebo tretieho stupňa; môže sa vyskytnúť blokáda ramienka „bundle branch block“), palpitácie

	Menej časté	bradykardia
	Neznáme	sinoatriálny blok, kongestívne zlyhanie srdca ¹ sinusové zastavenie, zastavenie srdca (asystoly) ¹
Poruchy ciev	Časté	návaly horúčavy
	Menej časté	ortostatická hypotenzia
	Neznáme	vaskulitída (vrátane leukocytoklastickej vaskulitídy) ¹
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neznáme	bronchospazmus (vrátane zhoršenia astmy)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, nauzea
	Menej časté	vracanie, hnačka,
	Zriedkavé	sucho v ústach
	Neznáme	hyperplázia d'asiem ¹
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	zvýšenie pečeňových enzýmov (AST, ALT, LDH, ALP)
	Neznáme	hepatitída ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	erytém
	Zriedkavé	urtikária
	Neznáme	fotosenzitivita (vrátane lichenoidnej keratózy na koži vystavenej slnečnému žiareniu), angioneurotický edém, vyrážka, multiformný erytém (vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy), potenie, exfoliatívna dermatitída, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza, občas deskvamatívny erytém s horúčkou alebo bez nej ¹ , syndróm podobný lupusu
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Neznáme	gynekomastia ¹
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	edém dolnej končatiny
	Časté	malátnosť

¹ nežiaduce reakcie zaznamenané po uvedení lieku na trh vychádzajú zo spontánnych hlásení a preto ich frekvencia nie je známa.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Klinické účinky akútneho predávkovania môžu zahŕňať výraznú hypotenziu, ktorá môže prejsť do kolapsu a akútneho poškodenia obličiek, sínusovú bradykardiu s izorytmickou disociáciou alebo bez nej, sinusové zastavenie, poruchy atrioventrikulárneho vedenia a zastavenie srdca.

Liečba

Liečba v nemocnici pozostáva z výplachu žalúdka a/alebo osmotickej diurézy.

Poruchy vedenia sa môžu liečiť dočasnou stimuláciou srdca. Navrhovaná korekčná liečba: atropín, vazopresorické lieky, lieky s inotropným účinkom, glukagón a infúzia kalciumglukagonátu.

Diltiazém nie je možné odstrániť dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: blokátory kalciového kanála, selektívne blokátory kalciového kanála s priamym kardiálnym účinkom

ATC kód: C08DB01

Diltiazém obmedzuje prienik kalciových iónov bunkovými membránami svaloviny aj vodivého systému myokardu a hladkej svaloviny ciev tzv. pomalými kanálmi. Znížením koncentrácie kalciových iónov v srdcovej a cievnej svalovine dochádza k vazodilatácii koronárnych aj periférnych artérií a arteriol, spomaleniu srdcovej frekvencie, zníženiu kontraktility (negatívna inotropia) a spomaleniu vedenia v atrioventrikulárnom uzle. Zníženie periférnej rezistencie vedie aj k poklesu krvného tlaku. Diltiazém znižuje spotrebu kyslíka v myokarde. Antianginózný účinok nastupuje už po prvom podaní lieku, antihypertenzný účinok nastupuje až po opakovanom podávaní približne o 2 týždne.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Diltiazém sa síce po perorálnom podaní dobre vstrebáva, ale vplyvom first-pass efektu je jeho systémová biologická dostupnosť len asi 40 %. Viaže sa na plazmatické proteíny 80-85 %. V pečeni sa rýchlo a extenzívne enzymaticky metabolizuje za súčinnosti cytochrómu P 450.

Hlavný metabolit - desacetyldiltiazém - má asi ešte 1/3 vazodilatačnej aktivity materskej látky, časť aktivity má aj N-desmetyldiltiazém.

Biologický polčas diltiazému je bifázický, skorý je 20-30 minút, terminálny cca 3,5 hodiny. Po retardovaných tabletách nastupuje účinok po 5 - 7 hodinách a trvá 12 aj viac hodín.

Diltiazém sa eliminuje vo forme inaktívnych metabolitov čiastočne močom a čiastočne žlčou do stolice. Len asi 3 % látky sa vylúčia v nezmenenej forme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita diltiazému (LD₅₀) v mg/kg:

- myš: p.o. 415 - 740, i.v. 58 - 61

- potkan: p.o. 560 - 810, i.v. 38 - 39

V *in vitro* testoch sa nezistili známky mutagenity.

Pri štúdiách na myšiach a potkanoch sa nezistili známky karcinogenity.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách viedli dávky 5 - 10 razy vyššie (ako terapeuticky používané u ľudí) ku zníženiu počtu živo narodených mláďat, k úmrtiam embryí a k abnormitám skeletu plodov. K potratom dochádzalo pri viac ako dvadsaťnásobnom prekročení terapeutických dávok diltiazému (v mg/kg). U gravidných žien sa nevykonali kontrolované štúdie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy

stearát horečnatý

hypromelóza 15

hypromelóza 100
povidón

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale, na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh obalu: PVC/Al pretlačacie balenie (blister), písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha, Česká republika

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

83/0794/96-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26.9.1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28.9.2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Január 2024