

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diltiazem SR Rompharm 180 mg capsule cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține microgranule cu eliberare prelungită, conținând ca substanță activă clorhidrat de diltiazem 180 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Galben amurg FCF (E 110), Ponceau 4R (E 124), Negru strălucitor (E 151).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule cu eliberare prelungită

Capsule tari din gelatină cu capac și corp de culoare violet - opac, care conțin microgranule (pelete) de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Diltiazem SR Rompharm 180 mg este indicat la adulți pentru:

- tratamentul anginei pectorale cronice.
- tratamentul hipertensiunii arteriale, în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Medicamentul este destinat administrării pe cale orală.

Tratamentul cu diltiazem trebuie individualizat pentru fiecare pacient.

Recomandările cu privire la administrare pot fi diferite la pacienții cu angină pectorală comparativ cu pacienții cu hipertensiune arterială.

Tratamentul se începe cu doza minimă, care se mărește treptat până la doza optimă în funcție de răspunsul clinic al pacientului. Doza zilnică trebuie ajustată în funcție de eficacitatea și toleranța pacientului. În cazul utilizării de doze mari, nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului.

Adulți:*Angina pectorală*

Doza recomandată pentru începerea tratamentului este de 180 mg clorhidrat de diltiazem (o capsulă de Diltiazem SR Rompharm 180 mg), o dată pe zi.

Doza poate fi crescută treptat la intervale de 1-2 zile la două capsule pe zi, administrate fracționat în prize egale, dimineața și seara, Administrarea se face de preferință înaintea mesei iar seara, înainte de culcare.

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 recomandată pentru începerea tratamentului este de 180 mg clorhidrat de diltiazem pe zi (o capsulă cu Diltiazem SR Rompharm 180 mg), o dată pe zi. Doza poate fi crescută la 2 capsule pe zi, administrate fracționat în prize egale, dimineața și seara.

Administrarea se face de preferință înaintea mesei iar 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.

Pacienți vârstnici și pacienți cu disfuncție renală sau hepatică:

Se impune monitorizarea frecvenței cardiace la acești pacienți iar în cazul în care frecvența cardiacă scade sub 50 bătăi/minut, doza nu trebuie crescută. 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.

Mod de administrare

Administrare orală

Capsulele trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate, cu o cantitate suficientă de apă.

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea diltiazemului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

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 boala nodului sinusal sau alte disfuncții sinusale, cu excepția situației în care există un 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).

Administrarea concomitentă cu dantrolen administrat în perfuzie i.v. (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

Administrarea concomitentă cu cisaprid, ergotamină, dihidroergotamină și pimozidă.

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Conducere cardiacă

Diltiazemul prelungește perioada refractară a nodului atrio-ventricular, fără prelungirea semnificativă a timpului de repolarizare a nodulului sinusal, cu excepția pacienților cu boală de nod sinusal. Acest efect poate duce rar la bradicardie (mai ales la pacienții cu boală de nod sinusal) sau la bloc atrio-ventricular de gradul II sau III. Se recomandă prudență în cazul pacienților cu bloc atrioventricular de grad I sau cu bradicardie. Folosirea concomitentă a diltiazemului cu beta-blocante sau digitale poate determina efecte suplimentare asupra funcției de conducere cardiacă (vezi pct. 4.5).

Insuficiență cardiacă congestivă

Deși diltiazemul are un efect inotrop-negativ asupra țesuturilor izolate de la animale, studiile hemodinamice efectuate la oameni cu funcție ventriculară normală nu au demonstrat reducerea indicelui cardiac și nici afectarea negativă importantă a contractilității (dp/dt). Experiența privind monoterapia cu diltiazem sau terapia asociată cu beta-blocante la pacienții cu insuficiență ventriculară este foarte limitată. De aceea, administrarea medicamentului la acești pacienți trebuie făcută cu prudență.

Hipotensiune arterială

Scăderea tensiunii arteriale asociată tratamentului se poate uneori manifesta ca hipotensiune arterială simptomatică.

Afecțiuni hepatice acute

În rare cazuri, s-au semnalat creșteri semnificative ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, cum sunt fosfataza alcalină, LDH, ALAT, ASAT, precum și alte fenomene corespunzătoare unei afecțiuni hepatice acute. Aceste reacții au fost reversibile după întreruperea tratamentului.

Monitorizarea paraclinică

Clorhidratul de diltiazem este metabolizat în cea mai mare parte la nivel hepatic și este excretat pe cale renală și biliară. Dacă tratamentul este de lungă durată, parametrii de laborator trebuie monitorizați periodic.

Generale

Reacțiile adverse dermatologice sunt tranzitorii și pot dispărea chiar dacă tratamentul cu diltiazem continuă. Totuși, au fost raportate rar erupții cutanate cu evoluție spre eritem polimorf și/sau dermatită exfoliativă (necroliză epidermică). Dacă o reacție dermatologică persistă, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8).

Înainte de o anestezie generală, anestezistul trebuie informat cu privire la tratamentul cu diltiazem aflat în desfășurare. Deprimarea contractibilității, conductivității și automatismului mușchiului cardiac, precum și dilatarea vaselor de sânge, asociate cu utilizarea anesteziei, pot fi potențate în prezența blocanților canalelor de calciu.

Creșterea concentrațiilor plasmatice de diltiazem poate fi observată în cazul vârstnicilor și persoanelor cu insuficiență renală sau hepatică. Contraindicațiile și precauțiile trebuie urmărite cu atenție și o monitorizare atentă, cu precădere a ritmului cardiac, trebuie realizată la începutul tratamentului.

Tratamentul cu diltiazem poate fi asociat cu modificări de dispoziție, incluzând depresie. Recunoașterea precoce a simptomelor relevante este importantă, mai ales la pacienții predispuși. În astfel de situații, trebuie luată în considerare posibilitatea întreruperii administrării medicamentului.

Asemănător altor antagoniști ai canalelor de calciu, diltiazem prezintă un efect inhibitor asupra motilității intestinale. Prin urmare, trebuie utilizat cu precauție în cazul pacienților cu risc de dezvoltare a obstrucției intestinale. Resturile neabsorbite ale formelor cu eliberare prelungită ale produsului pot trece în materiile fecale ale pacientului; totuși, această observație nu prezintă importanță clinică.

Excipienți

Medicamentul conține Galben amurg FCF (E 110), Ponceau 4R (E 124), Negru strălucitor (E 151). Pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrări concomitente contraindicate

Dantrolen (perfuzie)

La animale, în cazul administrării intravenoase concomitente de verapamil și dantrolen, s-a observat cu regularitate fibrilație ventriculară letală. Ca urmare, administrarea concomitentă a unui antagonist de calciu cu dantrolen este posibil periculoasă (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

Administrarea concomitentă cu cisapridă, ergotamină, dihidroergotamină și pimozidă (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

Administrări concomitente care necesită prudență

Beta-blocante

Administrarea clorhidratului de diltiazem concomitent cu propranololul la voluntarii sănătoși a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice ale propranololului la toți subiecții, iar biodisponibilitatea propranololului a crescut cu aproximativ 50%. Dacă se inițiază sau se întrerupe terapia combinată cu propranolol, atunci trebuie avută în vedere ajustarea dozei de propranolol (vezi pct.4.4).

Prin asociere cu beta-blocante există posibilitatea de apariție a unor tulburări ale ritmului cardiac (bradicardie pronunțată, bloc sinusal), tulburări de conducere sinusală și atrioventriculară și insuficiență cardiacă (efect sinergic). O astfel de asociere trebuie utilizată sub supraveghere clinică și cu monitorizare prin ECG, mai ales la începutul tratamentului.

Derivați nitrați

Efect hipotensiv crescut și senzație de leșin (efect vasodilatator suplimentar). La toți pacienții tratați cu antagoniști ai canalelor de calciu, administrarea de derivați nitrați trebuie realizată doar prin creșterea treptată a dozelor.

Antagoniști ai receptorilor alfa

Efecte antihipertensive crescute: tratamentul concomitent cu antagoniști ai receptorilor alfa poate determina apariția hipotensiunii sau agravarea acesteia. Administrarea concomitentă de diltiazem cu un antagonist al receptorilor alfa poate fi luată în considerare doar în condițiile unei monitorizări stricte a tensiunii arteriale.

Antagoniști ai receptorilor H₂ (cimetidină și ranitidină)

Un studiu la voluntari sănătoși a demonstrat creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice maxime de diltiazem (58%) și a ASC (53%) după o săptămână de tratament cu cimetidină 1200 mg/zi și diltiazem 60 mg/zi. Ranitidina induce o creștere mică, nesemnificativă. Pacienții tratați cu diltiazem trebuie monitorizați cu atenție pentru a se urmări modificările efectului farmacologic la inițierea și întreruperea tratamentului cu cimetidină. În aceste situații, poate fi necesară modificarea dozei de diltiazem.

Digitalice

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei la inițierea, ajustarea și întreruperea tratamentului cu diltiazem, pentru a evita posibila supra- sau sub-digitalizare.

Amiodaronă

Risc crescut de bradicardie. Asocierea cu diltiazem trebuie efectuată cu precauție, în special la pacienți vârstnici și atunci când se utilizează doze crescute.

Anestezice

Deprimarea contractilității, funcției de conducere și a automatismului cardiac, precum și vasodilatația asociată cu administrarea de anestezice, pot fi accentuate de blocantele canalelor de calciu. Dacă se

folosește o terapie asociată, dozele de anestezice și de blocante de calciu trebuie stabilite gradat, cu atenție.

Ciclosporină

La pacienții cu transplant renal tratați concomitent cu cele două medicamente, diltiazemul determină creșterea concentrației plasmatice de ciclosporină cu până la 30%. Se recomandă ca doza de ciclosporină să fie redusă, funcția renală să fie monitorizată, concentrația plasmatică de ciclosporină să fie evaluată, iar doza să fie ajustată pe parcursul tratamentului concomitent și după întreruperea acestuia.

Carbamazepină

Administrarea concomitentă de diltiazem și carbamazepină poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei și, consecutiv, la risc toxic. Se recomandă evaluarea concentrațiilor plasmatice de carbamazepină și ajustarea dozei, dacă este necesar.

Alte antiaritmice

Având în vedere că diltiazemul are proprietăți antiaritmice, nu este recomandată prescrierea concomitentă cu alte medicamente antiaritmice (risc suplimentar de reacții adverse cardiace). Această combinație trebuie utilizată numai sub monitorizare clinică și ECG atentă.

Teofilină

Creșterea concentrației serice de teofilină.

Litiu

Risc de creștere a neurotoxicității induse de litiu.

Rifampicină

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.

Administrări concomitente care trebuie luate în considerare

Diltiazemul este metabolizat prin intermediul CYP3A4. Există dovezi ale unei creșteri moderate (mai puțin de 2 ori) a concentrației plasmatice de diltiazem în cazul administrării concomitente cu un inhibitor puternic al CYP3A4. De asemenea, diltiazemul este un inhibitor izoform al CYP3A4. Administrarea concomitentă cu alte substraturi ale CYP3A4 poate determina o creștere a concentrației plasmatice a oricăruia dintre medicamentele administrate concomitent. Administrarea concomitentă de diltiazem și un inductor al CYP3A4 poate determina o scădere a concentrațiilor plasmatice de diltiazem.

Benzodiazepine (midazolam, triazolam)

Diltiazemul determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale midazolam și triazolam și determină prelungirea timpului de înjumătățire al acestora. Trebuie acordată o atenție specială la pacienții care utilizează diltiazem, în cazul în care se recomandă benzodiazepine cu durată scurtă de acțiune ce se metabolizează pe calea CYP3A4.

Statine

Diltiazemul este un inhibitor CYP3A4 și a fost evidențiat un efect de creștere semnificativă a ASC a unor statine. La asocierea cu diltiazem poate exista un risc crescut de miopatie și rabdomioliză ca urmare a metabolizării statinelor pe calea CYP3A4. Atunci când este posibil, în asociere cu diltiazem trebuie utilizată o statină ce nu este metabolizată de către CYP3A4 (de exemplu pravastatină), în caz contrar fiind necesară o monitorizare atentă a apariției semnelor și simptomelor unei potențiale toxicități cu statine.

Corticosteroizi (metilprednisolon)

Inhibarea metabolismului metilprednisolonului (CYP3A4) și inhibarea glicoproteinei P: pacientul trebuie monitorizat la inițierea tratamentului cu metilprednisolon. Poate fi necesară o ajustare a dozei de metilprednisolon.

Warfarină

În literatură, au fost raportate interacțiuni între diltiazem și warfarină.

Informații generale care trebuie luate în considerare

Datorită riscului de efecte aditive, se recomandă prudență și stabilire treptată, atentă a dozei în cazul administrării concomitente cu alte medicamente ce acționează asupra contractilității și/sau conducerii cardiace.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea diltiazem la pacientele gravide sunt foarte limitate. Cu toate acestea, s-a demonstrat că diltiazemul are efecte toxice asupra funcției de reproducere la diferite specii de animale (vezi pct. 5.3). De aceea, diltiazem nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente.

Alăptarea

Diltiazemul se excretă în cantități foarte mici în laptele matern. De aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul administrării produsului Diltiazem SR Rompharm 180 mg.

Fertilitatea

În studiile efectuate la animale nu s-a evidențiat afectarea fertilității. La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu s-au raportat modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor, fapt care poate afecta fecundarea.

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

Diltiazem SR Rompharm 180 mg are influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pentru diltiazem s-au raportat reacții adverse cum ar fi: amețeli (frecvent), stare de rău general (frecvent) care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, în diferite proporții, în funcție de doză și de susceptibilitatea individuală. Prin urmare, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să opereze dacă sunt afectați.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și clasificate în funcție de frecvență, pe baza datelor provenite din studiile clinice efectuate cu diltiazem, folosind 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).

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice					Trombocitopenie
Tulburări psihice			Nervozitate, insomnie		Schimbări de dispoziție (incluzând depresie)
Tulburări ale		Cefalee,			Sindrom

sistemului nervos		amețeli			extrapiramidal
Tulburări cardiace		Bloc atrioventricular (poate fi de gradul unu, doi sau trei; poate apărea blocul de ramură), palpitații	Bradycardie		Bloc sinusal, insuficiență cardiacă congestivă
Tulburări vasculare		Eritem facial	Hipotensiune arterială ortostatică		Vasculită (incluzând vasculită leucocitoclastică)
Tulburări gastrointestinale		Constipație, dispepsie, dureri gastrice, greață	Vărsături, diaree	Xerostomie	Hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare			Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (creștere a valorilor serice ale AST, ALT, LDH, ALP)		Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Eritem		Urticarie	Fotosensibilitate (incluzând keratoză lichenoidă pe porțiunile de piele expuse la soare), angioedem, erupție cutanată tranzitorie, eritem polimorf (incluzând sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică), transpirație, dermatită exfoliativă, pustuloză exantematică generalizată acută, ocazional eritem descuamativ, cu sau fără febră

Tulburări ale aparatului genital și sânului					Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Stare generală de rău			

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Experiența privind supradozajul cu diltiazem administrat pe cale orală este limitată. Voluntarii sănătoși au tolerat bine doze orale unice de 300 mg clorhidrat de diltiazem. În cazul supradozajului sau al răspunsului terapeutic exagerat, pe lângă lavajul gastric trebuie instituite și măsuri adecvate de susținere a funcțiilor vitale.

Efectele clinice ale supradozajului acut pot include hipotensiune arterială marcată care poate conduce la colaps, bradicardie sinusală cu sau fără disociație izoritmă și tulburări de conducere atrioventriculară.

Tratament

Tratamentul, efectuat sub supraveghere în spital, va include lavaj gastric, diureză osmotică.

Tulburările de conducere pot fi tratate prin stimulare cardiacă temporară. Tratamente corective propuse: administrare de atropină, vasopresoare, substanțe inotrope, glucagon și perfuzie cu gluconat de calciu.

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.

Se consideră că beneficiile terapeutice ale diltiazemului se datorează capacității sale de a inhiba influxul ionilor de calciu în timpul depolarizării membranei celulare de la nivelul musculaturii cardiace și al celei netede vasculare.

Mecanism de acțiune

Deși nu se cunoaște cu precizie mecanismul de acțiune antianginos al diltiazemului, se consideră că acesta se realizează pe următoarele căi:

Angina pectorală prin spasm coronarian: s-a demonstrat că diltiazemul este un dilatator puternic al arterelor coronariene epicardice și subendocardice. Inhibă spasmul coronarian spontan sau indus prin ergonovină.

Angina de efort: s-a demonstrat că diltiazemul crește toleranța la efort, probabil datorită capacității sale de a reduce necesarul de oxigen a miocardului. Acest fapt se realizează prin reducerea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale sistemice la efort submaximal și maximal.

Hipertensiunea arterială: efectul antihipertensiv al diltiazemului se datorează în primul rând relaxării musculaturii netede vasculare și diminuării consecutive a rezistenței vasculare periferice. Gradul reducerii tensiunii arteriale este dependent de nivelul hipertensiunii arteriale; astfel, la persoanele hipertensive se produce un efect antihipertensiv, pe când la persoanele normotensive se produce doar o scădere ușoară a tensiunii arteriale.

Pe modelele experimentale animale, diltiazemul interferează cu influxul intracelular lent (depolarizarea) de la nivelul țesuturilor excitabile. Diltiazemul împiedică realizarea legăturii dintre excitație și contracție în diferite țesuturi miocardice, fără a modifica potențialul de acțiune. Diltiazemul produce relaxarea musculaturii netede coronariene și dilatarea arterelor coronare mici și mari la concentrații ale medicamentului cu efect inotrop negativ mic sau absent. Rezultă creșterea fluxului coronarian (la nivel epicardic și subendocardic), atât în modelele ischemice, cât și în cele non-ischemice, cu scăderea dependentă de doză a tensiunii arteriale sistemice și a rezistenței vasculare periferice.

Efecte hemodinamice și electrofiziologice

Diltiazemul diminuează conducerea sinoatrială și atrioventriculară în țesuturile izolate și are un efect inotrop negativ asupra preparatelor izolate. La animalele indemne, la doze mari, poate fi observată prelungirea intervalului AH.

La om, diltiazemul previne spasmul coronarian spontan și pe cel indus de ergonovină. El determină scăderea rezistenței vasculare periferice și scăderea ușoară a tensiunii arteriale, iar în cadrul studiilor privind toleranța la efort la pacienții cu boală cardiacă ischemică reduce produsul frecvență cardiacă – tensiune arterială pentru orice tip de efort. Studiile efectuate până în prezent mai ales la pacienți cu funcție ventriculară normală nu au relevat un efect inotrop negativ; debitul cardiac, fracția de ejeție și presiunea telediastolică la nivelul ventriculului stâng nu au fost afectate. Frecvența cardiacă de repaus este de obicei neinfluențată sau ușor redusă de către diltiazem.

Diltiazemul administrat intravenos în doze de 20 mg prelungeste timpul de conducere AH și perioadele funcțională și refractară efectivă ale nodulului AV cu aproximativ 20%. Prelungirea intervalului AH datorată diltiazemului nu este mai pronunțată la pacienții cu bloc cardiac de gradul I. La pacienții cu sindrom sinusal, diltiazemul prelungeste în mod semnificativ durata ciclului sinusal (cu până la 50% în unele cazuri).

Administrarea orală cronică de doze până la 360 mg clorhidrat de diltiazem pe zi a dus la prelungiri ușoare ale intervalului PR, dar de obicei în limite fiziologice.

Hipotensiunea arterială ortostatică este rar raportată, și anume la trecerea bruscă din poziția declivă în ortostatism. Efectelor antihipertensive cronice nu li se asociază tahicardia reflexă. Diltiazemul scade rezistența vasculară periferică, crește debitul cardiac (prin creșterea volumului - bătaie) și diminuează ușor sau nu influențează deloc frecvența cardiacă. În timpul efortului fizic dinamic, creșterea tensiunii diastolice este inhibată, iar tensiunea sistolică maximă posibilă este, de obicei, redusă. Frecvența cardiacă din cadrul efortului fizic maxim nu se modifică sau este ușor redusă. Tratamentul cronic nu modifică sau crește concentrația plasmatică al catecolaminelor. Nu a fost observată intensificarea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Diltiazemul este bine absorbit din tractul gastrointestinal. Diltiazemul suferă o metabolizare intensă la primul pasaj hepatic, având o biodisponibilitate absolută (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.

Distribuție

Studiile *in vitro* au demonstrat că 70-80% din diltiazem s-a legat 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 minime 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.

Eliminare

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.

Mai puțin de 5% din doza de diltiazem administrată se elimină prin urină în formă nemodificată.

Diltiazemul și metaboliții săi sunt foarte puțin dializabili.

Consumul de alimente nu influențează semnificativ parametrii cinetici ai diltiazemului sub forma farmaceutică cu eliberare prelungită; cu toate acestea, dacă se administrează în timpul mesei, s-a observat că absorbția este mai mare în primele câteva ore după administrarea dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea orală a unor doze de 4-6 ori (în funcție de specie) mai mari decât doza situată la limita superioară a intervalului de doze terapeutice utilizate în cadrul studiilor clinice (480 mg pe zi sau 8 mg/kg și zi la un pacient cu greutatea de 60 kg) a determinat efecte letale asupra embrionului și fătului. Aceste studii au arătat prezența unor anomalii fetale, mai exact la nivelul scheletului. De asemenea, s-a observat o greutate redusă a fiecărui pui de vârstă mică, o reducere a ratei de supraviețuire a puilor, precum și o durată mai mare a travaliului și o incidență crescută a puilor născuți morți.

Studiile privind toxicitatea după administrarea de doze unice și repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea nu relevă niciun risc special pentru om, suplimentar celor incluse deja la alte puncte din RCP.

La șobolan, nu au fost observate efecte intrinseci asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Copolimer metacrilat de amoniu (tip A)

Copolimer metacrilat de amoniu (tip B)

Parafină
Talc

Corpul și capacul capsulei:

Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Ponceau 4R (E 124)
Negru strălucitor (E 151)
Albastru brevetat V (E 131)
Galben amurg FCF (E 110)

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 3 blistere din folie de aluminiu/PVC/PVdC a câte 10 capsule cu eliberare prelungită.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Strada Eroilor nr. 1A, Otopeni, 075100, județul Ilfov, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11681/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2019

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