

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DILTIAZEM EIPICO 60 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține clorhidrat de diltiazem 60 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 100 mg și ulei de ricin hidrogenat 66 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate plate, rotunde, de culoare albă, cu diametrul de 9 mm și grosime de 3,3 mm, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe și ștanțate cu E109 pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea și tratamentul de întreținere al anginei pectorale cronice stabile, anginei vasospastice (angina Prinzmetal) și al anginei instabile. Nu este indicat pentru episoadele acute de angină pectorală.

Tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare și moderate, în asociere cu alte clase de medicamente antihipertensive.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Angină pectorală

Doza recomandată zilnică pentru tratamentul de întreținere este de 1 comprimat (60 mg) de trei ori pe zi. Totuși, deoarece răspunsul pacientului poate să varieze, uneori este necesară ajustarea individuală a dozei. Doza zilnică maximă este de 360 mg.

În situații excepționale, la pacienții cu angină instabilă, s-au obținut beneficii la administrarea unei doze de până la 480 mg/zi. Nu există dovezi de scădere a eficacității la doze atât de mari.

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.

Administrarea la pacienți vârstnici sau cu funcție renală afectată

Doza inițială recomandată este de 1 comprimat (60 mg) de două ori pe zi. Frecvența cardiacă trebuie monitorizată în mod regulat și dacă aceasta scade sub 50 bătăi/minut, doza nu trebuie crescută.

Administrarea la copii

Diltiazem Eipico nu este recomandat copiilor.

Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu puțină apă.

4.3 Contraindicații

Diltiazemul este contraindicat:

- la pacienții cu hipersensibilitate la diltiazem sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- la pacienții cu boala nodului sinusal, cu excepția situației în care există un implant de pacemaker ventricular funcțional;
- la gravide, femei care ar putea fi gravide;
- insuficiență cardiacă congestivă;
- stenoză aortică severă;
- șoc cardiogenic;
- bradicardie severă (sub 40 bătăi/minut);
- bloc atrio-ventricular de gradul II sau III, cu excepția unui implant de pacemaker ventricular funcțional;
- hipotensiune arterială severă (tensiunea sistolică sub 90 mmHg);
- insuficiență ventriculară stângă cu congestie pulmonară secundară;
- perfuzie concomitentă cu datrolen (vezi și pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu funcție ventriculară redusă, bradicardie (risc de exacerbare), interval PR prelungit, sau bloc atrio-ventricular grad I depistat pe electrocardiogramă (risc de instalare a blocului complet atrio-ventricular) este esențială monitorizarea clinică atentă.

Înainte de anestezia generală, medicul anestezist trebuie informat că pacientul este în tratament cu diltiazem. Depresia contractilității, conductibilității și automatismului cardiac pot fi potențate de acțiunea blocanților canalelor de calciu ca și vasodilatația produsă de anestezeice.

A fost observată creșterea concentrației plasmatice a diltiazemului în cazul pacienților vârstnici, a celor cu disfuncție hepatică sau renală. Monitorizarea clinică atentă trebuie făcută, mai ales cu privire la ritmul cardiac, mai ales la începutul tratamentului.

Blocanții canalelor de calciu, precum diltiazem, pot să dea modificări de stare psihică, precum depresie.

Ca și alți blocanți ai canalelor de calciu, diltiazem are efect inhibitor la nivelul motilității intestinale. Prin urmare, Diltiazem Eipico trebuie recomandat cu precauție la pacienții care au risc de obstrucție intestinală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Asocieri contraindicate :

-perfuzie cu dantrolen : la animalele la care s-a administrat concomitent verapamil cu dantrolen s-a observat o incidență mai mare a fibrilației ventriculare fatale.

Prin urmare, administrarea concomitentă a blocaților canalelor de calciu cu dantrolen este potențial periculoasă (vezi și pct. 4.3).

Asocieri nerecomandate:

-antiaritmice – datorită posibilității apariției reacțiilor adverse cardiovasculare prin efect aditiv; asocierea impune supraveghere medicală și monitorizarea electrocardiogramei;

Asocieri care necesită prudență:

-blocante alfa-adrenergice – asocierea poate induce sau poate agrava hipotensiunea. Aceasta poate fi recomandată numai decât sub stricta monitorizare a tensiunii arteriale.

- amiodaronă – datorită riscului crescut de bradicardie sau bloc atrio-ventricular, în special la vârstnici.

--Se impune supraveghere medicală strictă și monitorizarea electrocardiogramei.

- digoxină – datorită riscului de bradicardie și bloc atrio-ventricular, mai ales la vârstnici. Diltiazem poate crește ușor nivelul plasmatic al digoxinei.

- blocante beta-adrenergice – datorită riscului de apariție a tulburărilor de conducere (bradicardie accentuată, blocarea activității nodulului sinusal), tulburări ale conducerii atrio-ventriculare și sino-atriale, insuficiență cardiacă (efect sinergic). Un astfel de tratament trebuie efectuat numai sub strictă supraveghere clinică, monitorizare electrocardiografică, mai ales la vârstnici și la începutul tratamentului.

-valorile plasmatică ale beta-blocantelor cu biodisponibilitate mică, de exemplu propranolol, pot fi ușor crescute la administrarea concomitentă.

-alți agenți antiaritmici: deoarece diltiazem are proprietăți antiaritmice, nu este recomandată prescrierea sa concomitent cu alte medicamente cu acest tip de proprietăți (risc aditiv de evenimente cardiace). Această combinație poate fi recomandată decât sub strictă monitorizare clinică și electrocardiografică.

-nitrați – risc de hipotensiune și leșin (efect vasodilatator aditiv). Prescrierea nitraților concomitent trebuie să impună administrarea acestora cu precauție și dozele trebuie crescute progresiv.

-litium – risc crescut de neurotoxicitate.

-teofilină – creșterea nivelului seric al teofilinei.

-carbamazepină – creșterea nivelului circulant al carbamazepinei. Este necesară monitorizarea nivelului seric al carbamazepinei și ajustarea dozei în funcție de aceste valori.

-rifampicină - risc de scădere a concentrației plasmatică a diltiazem după inițierea tratamentului cu rifampicină. Pacientul trebuie monitorizat pe durata tratamentului cu rifampicină și la întreruperea tratamentului.

-antagoniști H₂ – risc de creștere a concentrației plasmatică a diltiazem. Pacientul trebuie monitorizat la inițierea și oprirea tratamentului cu antagoniști H₂. Uneori poate fi necesară o ajustare a dozei de diltiazem.

-ciclosporină – risc de creștere a concentrației plasmatică a ciclosporinei. Este recomandat ca doza de ciclosporină să fie redusă, funcția renală a pacientului să fie monitorizată, concentrația ciclosporinei să fie monitorizată, iar dozarea ei trebuie ajustată corespunzător.

Informații generale importante:

- datorită potențialului de efecte aditive, este necesară precauția și titrarea atentă la pacienții care primesc tratament concomitent cu diltiazem și alte medicamente cu funcții cunoscute asupra

contractilității și/sau conducerii cardiace.

- diltiazem este metabolizat de CYP3A4. Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici de CYP3A4 este documentat a produce o creștere moderată a concentrațiilor plasmatice a diltiazem (mai puțin de 2 ori). Diltiazem este de asemenea un inhibitor a unei izoforme a CYP3A4. Co-administrarea cu alte substraturi ale CYP3A4 poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale oricăruia dintre medicamentele co-administrate. Co-administrarea de diltiazem cu inductori de CYP3A4 poate avea ca rezultat o scădere a nivelului plasmatic al diltiazem.
- Benzodiazepine (midazolam, triazolam): diltiazem crește semnificativ concentrațiile plasmatice de midazolam și triazolam și prelungeste timpul lor de înjumătățire. Este necesară precauție când se recomandă la pacienții aflați în tratament cu diltiazem benzodiazepine cu durată scurtă de acțiune.
- Corticosteroizi (metilprednisolon): inhibarea metabolizării metilprednisolon (CYP3A4) și inhibarea glicoproteinei-P. Pacienții trebuie monitorizați la inițierea tratamentului cu metilprednisolon și uneori poate fi necesară ajustarea dozei de metilprednisolon.
- Statine: ca inhibitor al CYP3A4 diltiazem poate induce o creștere a AUC a statinelor ceea ce conduce la o creștere a riscului de miopatie și rabdomioliză. În cazul în care nu poate fi recomandată o statină nemetabolizată CYP3A4, este necesară monitorizarea atentă a pacientului pentru depistarea semnelor și simptomelor toxicității statinelor.
- Diltiazem crește nivelul plasmatic al imipraminei și a altor antidepressive triciclice.
- Medicamentele care cresc activitatea microzomală hepatică (de ex. fenobarbital și fenitoină) pot induce o scădere a nivelului plasmatic al diltiazemului.
- Asocierea diltiazem – diuretice a fost sigură, dar acești pacienți este recomandat să fie monitorizați.
- Tratamentul cu diltiazem a fost continuat fără incidente și pe durata anesteziei dar este recomandat ca anestezistul să fie informat înaintea operației asupra faptului că pacientul ia tratament cu blocanți ai canalelor de calciu.
- Uneori blocanții canalelor de calciu pot influența toleranța la glucoză.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Există date limitate cu privire la administrarea diltiazem la gravide. A fost demonstrat că diltiazem are toxicitate asupra funcției reproductive la unele animale de laborator (șoareci, șobolani și iepuri). Prin urmare diltiazem nu este recomandat în timpul sarcinii, la femeile în perioada fertilă și care nu folosesc un tratament contraceptiv eficient.

Alăptare

Diltiazemul este excretat în laptele matern. Alăptarea trebuie evitată pe parcursul tratamentului cu diltiazem. În cazul în care tratamentul cu diltiazem nu poate fi evitat, este obligatori găsirea unei metode alternative de hrănire a sugarului.

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

Deoarece în cursul tratamentului cu diltiazem pot să apară amețeli și stare de rău, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi influențată, dar nu există date suficiente cu privire la acest aspect.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate după cum urmează:

Foarte frecvente ($>1/10$),
Frecvente ($>1/100$ și $<1/10$),
Mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$),
Rare ($>1/10000$, $<1/1000$),
Foarte rare ($<1/10000$), incluzând cazuri izolate.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări cardiace:

Frecvente: bloc atrio-ventricular de grad I, II sau III sau bloc de ramură, palpitații.
Mai puțin frecvente: bradicardie.
Cu frecvență necunoscută: bloc sino-atrial, insuficiență cardiacă congestivă.

Tulburări hematologice și limfatice:

Cu frecvență necunoscută: trombocitopenie.

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: insomnie, nervozitate.
Cu frecvență necunoscută: modificări de dispoziție (inclusiv depresie).

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: cefalee, amețeală.
Cu frecvență necunoscută: sindrom extrapiramidal.

Tulburări vasculare:

Frecvente: flushing.
Mai puțin frecvente: hipotensiune ortostatică.
Cu frecvență necunoscută: vasculită (inclusiv vasculită leucocitoclastică).

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: constipație, dispepsie, gastralgii, greață.
Mai puțin frecvente: vărsături, diaree.
Rare: gură uscată.
Cu frecvență necunoscută: hiperplazie gingivală.

Tulburări hepatobiliare:

Mai puțin frecvente: creșterea nivelului enzimelor hepatice (ALT, AST, fosfatază alcalină, LDH).
Cu frecvență necunoscută: hepatită.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: eritem.
Rare: urticarie.
Cu frecvență necunoscută: fotosensibilitate (inclusiv cheratoză lichenoidă pe pielea expusă la soare), edem angioneurotic, rash, eritem multiform (inclusiv sd. Steven-Johnson și necroliză epidermală toxică), transpirații, dermatită exfoliativă, pustuloză exantematoasă generalizată acută, ocazional eritem descuamativ cu sau fără febră.

Afecțiuni ale aparatului genital și sânelui:

Cu frecvență necunoscută: ginecomastie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Foarte frecvente: edem periferic.
Frecvente: stare de rău.
Date curente de literatură sugerează că efectul vasodilatației, în particular edemul la nivelul gleznelor, este dependent de doză și este mai frecvent întâlnit la vârstnici.

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

Efectele acute ale supradozării pot să fie hipotensiune severă până la colaps, bradicardie sinusală cu sau fără disociere izoritmă și tulburări ale conducerii atrio-ventriculare. Tratamentul trebuie să se desfășoare într-un spital și constă în spălătură gastrică și/sau diureză osmotică.

Tulburările de conducere pot fi tratate temporar prin asistarea conducerii cardiace (pacing cardiac).

Tratamente corective: atropină, agenți inotropi, vasopresoare, 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. Cod ATC: C08D B01.

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 plasmatic.

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 plasmatică detectabile în 30-60 minute, iar concentrațiile plasmatică 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 plasmatiche. 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 plasmatiche 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 plasmatiche 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 plasmatiche. O creștere a dozei este însoțită de o creștere proporțională a concentrației plasmatiche, sugerând absența fenomenelor de saturație. O administrare constantă are drept consecință concentrații plasmatiche 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,
ulei de ricin hidrogenat,
polietilenglicol 6000,
stearat de magneziu

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

E.I.P.I.CO. MED S.R.L.
B-dul Unirii nr. 6, Bl. 8C sc.1, ap 9
Sector 4, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11998/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

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