

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TILDIEM® Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης 200 mg/CAP

Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης 300 mg/CAP

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 200 mg ή 300 mg Diltiazem hydrochloride (ένα συνδυασμό από σφαιρίδια άμεσης αποδέσμευσης και επικαλυμμένα σφαιρίδια ελεγχόμενης αποδέσμευσης).

Για τα έκδοχα βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Σταθερή στηθάγχη (στηθάγχη προσπαθείας).
- Ελαφρά έως μέτριας βαρύτητας υπέρταση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: Λαμβάνεται από το στόμα.

Δοσολογία: Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς.

Η συνιστώμενη αρχική δόση για ενήλικες είναι ένα καψάκιο TILDIEM των 200 mg ημερησίως. Η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί σε ένα καψάκιο των 300 mg ημερησίως, σύμφωνα με τη θεραπευτική ανταπόκριση και την ασφάλεια.

Ο χρόνος λήψης της δόσης δεν έχει σημασία, αλλά πρέπει να παραμένει σταθερός στο συγκεκριμένο ασθενή.

Το καψάκιο δεν πρέπει να μασάται, αλλά να καταπίνεται ολόκληρο.

Στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών που πάσχουν από νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, η αρχική δόση πρέπει να είναι ένα καψάκιο των 200 mg ημερησίως. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται στενή παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας. Εάν αυτή μειωθεί κάτω από 50 σφύξεις ανά λεπτό, η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερρευαισθησία στη διλτιαζέμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης)
- Σοβαρή βραδυκαρδία (λιγότερο από 40 σφύξεις ανά λεπτό)
- Βαρεία υπόταση

- Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με πνευμονική στάση.
- Κύηση, ενδεχόμενη κύηση και γαλουχία (βλ. 4.6 Κύηση και γαλουχία).
- Συνδυασμός με δαντρολένη (έγχυση) (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Απαιτείται συστηματική παρακολούθηση σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία της αριστερής καρδιακής κοιλίας, βραδυκαρδία (κίνδυνος παροξυσμού) ή με 1^ο βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό με ΗΚΓκή διάγνωση (κίνδυνος παροξυσμού και σπάνια πλήρους αποκλεισμού).

Οι συγκεντρώσεις της διλτιαζέμης στο πλάσμα μπορούν να αυξηθούν σε ηλικιωμένους και σε άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Οι αντενδείξεις και οι προφυλάξεις πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά και απαιτείται στενή παρακολούθηση, κυρίως της καρδιακής συχνότητας, στην αρχή της θεραπείας.

Αναισθησία: Σε περιπτώσεις γενικής αναισθησίας, ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής είναι υπό αγωγή με διλτιαζέμη. Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματικότητας, καθώς επίσης και η αγγειοδιασταλτικότητα που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, λόγω της υποτασικής δράσης της διλτιαζέμης, η ταυτόχρονη χορήγηση νιτροδών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η χρήση της διλτιαζέμης δεν συνιστάται σε παιδιά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ

- ΔΑΝΤΡΟΛΕΝΗ (έγχυση): Συχνά έχει παρατηρηθεί σε ζώα θανατηφόρα κοιλιακή ταχυκαρδία όταν χορηγείται ενδοφλέβια βεραπαμίλη και δαντρολένη συγχρόνως. Ο συνδυασμός της δαντρολένης με ανταγωνιστές ασβεστίου είναι επομένως δυνητικά επικίνδυνος (βλ. 4.3 Αντενδείξεις).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΔΕΝ ΣΥΝΙΣΤΩΝΤΑΙ

- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία της αριστερής καρδιακής κοιλίας) διαταραχές του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση).

- ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Επειδή η διλτιαζέμη έχει αντιαρρυθμικές ιδιότητες, η ταυτόχρονη χορήγησή της με άλλα αντιαρρυθμικά δεν συνιστάται λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών στην καρδιά που προέρχονται από αθροιστικά φαινόμενα. Αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να γίνεται μόνο κάτω από στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.

- ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ: Αυξημένος κίνδυνος βραδυκαρδίας και κολποκοιλιακού αποκλεισμού.

Εάν αυτός ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος πρέπει να χορηγηθεί μόνο με στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΠΡΟΣΟΧΗ

- ΑΛΦΕΝΤΑΝΙΛΗ: ενίσχυση της κατασταλτικής δράσης στο αναπνευστικό. Συνιστάται

προσαρμογή της δόσης της κατά τη συγχορήγηση με διλτιαζέμη.

- **ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ:** Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματικότητας, καθώς επίσης και η αγγειοδιασταλτικότητα που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές ασβεστίου. Εάν συγχορηγηθούν αναισθητικά που περιέχουν αλογόνα και διλτιαζέμη, η δοσολογία της διλτιαζέμης θα πρέπει να προσαρμόζεται στην αιμοδυναμική ανταπόκριση. Μείωση στο ρυθμό απομάκρυνσης του μυοχαλαρωτικού μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μυοχαλαρωτικό και διλτιαζέμη κατά την αναισθησία. Η ταυτόχρονη χορήγηση νιτροδών, κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση της διλτιαζέμης (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

- **ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΛΦΑ₁ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ:** αυξημένη αντιυπερτασική δράση.

Ταυτόχρονη χορήγηση με ανταγωνιστές των α₁ αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την υπόταση. Η συγχορήγηση διλτιαζέμης με κάποιον ανταγωνιστή των α₁ αδρενεργικών υποδοχέων πρέπει να γίνεται μόνο με συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

- **ΒΗΤΑ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ:** Πιθανότητα διαταραχών του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση).

Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να γίνεται μόνο με στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση, ιδίως στην αρχή της θεραπείας.

- **ΔΙΓΟΞΙΝΗ:** Αυξημένος κίνδυνος βραδυκαρδίας.

Χρειάζεται προσοχή η συγχορήγηση της με διλτιαζέμη, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και με υψηλές δόσεις χορήγησης.

- **ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΙΤΡΩΔΩΝ:** Αυξημένη υποτασική δράση και λιποθυμία (λόγω αθροιστικής αγγειοδιασταλτικής δράσης).

Σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου, η συνταγογράφηση παραγώγων νιτροδών θα πρέπει να γίνεται με προοδευτική αύξηση των δόσεων.

- **ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ:** Αύξηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία.

Συνιστάται η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης, ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, ο προσδιορισμός των επιπέδων κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία και η ρύθμιση της δόσης της, κατά τη συγχορήγηση και μετά τη διακοπή της.

- **ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ:** Αύξηση των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης.

Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα και η προσαρμογή της δόσης, εάν θεωρηθεί απαραίτητο.

- **ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ:** Αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στην κυκλοφορία.

- **ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ Η₂ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ** (σιμετιδίνη και ρανιτιδίνη): Αύξηση των συγκεντρώσεων διλτιαζέμης στο πλάσμα.

Οι ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με διλτιαζέμη θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της αγωγής με αναστολείς των Η₂ υποδοχέων της ισταμίνης. Προσαρμογή της ημερήσιας δόσης διλτιαζέμης ίσως θεωρηθεί απαραίτητη.

- **ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ:** Κίνδυνος μείωσης των συγκεντρώσεων διλτιαζέμης στο πλάσμα μετά την έναρξη της θεραπείας με ριφαμπικίνη. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με ριφαμπικίνη.

- **ΛΙΘΙΟ:** Κίνδυνος αύξησης της νευροτοξικότητας που προκαλείται από το λίθιο.

- **ΒΑΚΛΟΦΕΝΗ:** ενίσχυση της αντιυπερτασικής δράσης. Συνιστάται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της δοσολογίας του αντιυπερτασικού εάν είναι απαραίτητο.

- **ΜΙΔΑΖΟΛΑΜΗ** χορηγούμενη ενδοφλεβίως: αύξηση των συγκεντρώσεων της μιδαζολάμης στο πλάσμα. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση και μείωση της δόσης της κατά τη συγχορήγηση με

διλτιαζέμη.

- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία της αριστερής καρδιακής κοιλίας) διαταραχές του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση). Συνιστάται κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗ

-Η χορήγηση διλτιαζέμης από το στόμα μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα φαρμάκων που μεταβολίζονται αποκλειστικά από το σύστημα CYP 3A4. Η συγχορήγηση διλτιαζέμης και αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. μυϊκές διαταραχές με ορισμένες στατίνες).

-ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΗΣ ΙΜΙΠΡΑΜΙΝΗΣ,
ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ:αντιυπερτασική δράση και κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

4.6 Χρήση κατά την κύηση και τη γαλουχία

Κύηση: Το φάρμακο απεδείχθη τερατογόνο σε κάποια είδη ζώων και γι' αυτό αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη και στην περίπτωση ενδεχόμενης εγκυμοσύνης.

Γαλουχία: Η γαλουχία αντενδείκνυται όταν λαμβάνεται διλτιαζέμη, λόγω της έκκρισης του φαρμάκου στο μητρικό γάλα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση στην οδήγηση οχημάτων και το χειρισμό μηχανημάτων .

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Οι περιπτώσεις αγγειοδιαστολής (ορθοστατική υπόταση, κεφαλαλγία, εξάψεις και ειδικότερα οίδημα των κάτω άκρων) εξαρτώνται από τη δόσολογία, εμφανίζονται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και έχουν σχέση με τη φαρμακολογική δράση του φαρμάκου.

Περιστασιακά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειίτιδας

Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συμπτωματικής βραδυκαρδίας, φλεβοκομβικού αποκλεισμού, κολποκοιλιακού αποκλεισμού, αισθήματος παλμών, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος

Διαταραχές του πεπτικού όπως δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία. Υπερπλασία των ούλων.

Διαταραχές δέρματος και εξαρτημάτων

Έχουν αναφερθεί βλεννογονοδερματικές αντιδράσεις όπως το απλό ερύθημα, κνίδωση ή περιστασιακά απολεπιστικό ερύθημα με ή χωρίς πυρετό και φωτοευαισθησία, τα οποία υποχωρούν με τη διακοπή της αγωγής.

Πολύμορφο ερύθημα και/ή αποφολιδωτική δερματίτιδα και οξεία καθολική εξανθηματική φλυκταινώδης δερματίτιδα.

Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων

Σπάνια έχει παρατηρηθεί, στην αρχική περίοδο της αγωγής, ήπια αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών. Τέτοιου είδους αύξηση είναι συνήθως παροδική. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί κλινική ηπατίτιδα, η οποία είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της διλτιαζέμης.

Άλλες

Αίσθημα κακουχίας, ζάλη, αδυναμία/κόπωση.

Όπως και με άλλους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, έχουν αναφερθεί εξαιρετικές περιπτώσεις εξωπυραμидικών συμπτωμάτων και γυναιοκομαστίας, οι οποίες είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας με ανταγωνιστές ασβεστίου.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα κλινικά αποτελέσματα της οξείας υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν εκσεσημασμένη υπόταση μέχρι καταπληξίας, φλεβοκομβική βραδυκαρδία με ή χωρίς ισορυθμικό διαχωρισμό και διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Η θεραπεία σε νοσοκομειακό περιβάλλον περιλαμβάνει γαστρικές πλύσεις, ωσμωτική διούρηση. Για την αντιμετώπιση των διαταραχών αγωγιμότητας, μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή βηματοδότηση.

Συνιστώμενα αντίδοτα: ατροπίνη, αγγειοσυσπαστικά, ινóτροποι παράγοντες, γλυκαγόνη και γλυκονικό ασβέστιο χορηγούμενο με έγχυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: C08D B01/Ανταγωνιστής ασβεστίου

Η διλτιαζέμη αποκλείει επιλεκτικά την είσοδο ασβεστίου στους βραδείς διαύλους ασβεστίου των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και των μυοκαρδιακών ινών με τρόπο εξαρτώμενο από τη διαφορά δυναμικού. Με αυτό το μηχανισμό, η διλτιαζέμη μειώνει τη συγκέντρωση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου κοντά στις συσταλτές πρωτείνες.

Στα ζώα:

Αντιστηθαγγικές ιδιότητες: Η διλτιαζέμη αυξάνει τη στεφανιαία ροή χωρίς να προκαλεί φαινόμενα υποκλοπής. Έχει δράση στα μεγάλα και μικρά αγγεία και στην παράπλευρη κυκλοφορία. Αυτή η αγγειοδιασταλτική δράση που είναι ήπια στις περιφερικές αρτηρίες, γίνεται εμφανής με δόσεις που δεν προκαλούν αρνητική ινότροπο δράση. Οι δύο κύριοι μεταβολίτες του προϊόντος (desacetyldiltiazem και N-monodesmethyldiltiazem), ασκούν φαρμακολογική δράση στη στηθάγχη που αντιστοιχεί στο 10% και 20% αντίστοιχα του μητρικού φαρμάκου.

- Αντιϋπερτασικές ιδιότητες: Η διλτιαζέμη μειώνει τον τόνο των λείων μυϊκών ινών μειώνοντας την είσοδο ασβεστίου στα κύτταρα και προκαλεί αγγειοδιαστολή που οδηγεί σε μείωση των συνολικών περιφερικών αντιστάσεων.

Η διλτιαζέμη μειώνει την αρτηριακή πίεση χωρίς να προκαλεί αντανακλαστική ταχυκαρδία σε πολλά ζωικά μοντέλα υπέρτασης, ειδικότερα στον αυτόματα υπερτασικό αρουραίο. Δεν μεταβάλλει την καρδιακή παροχή και διατηρεί τη νεφρική αιματική ροή.

Επίσης, μειώνει εκλεκτικά την αγγειοσυσπαστική δράση της νοραδρεναλίνης και της αγγειοτενσίνης II. Η διλτιαζέμη αυξάνει την διούρηση και μειώνει την καρδιακή υπερτροφία στον αυτόματα υπερτασικό αρουραίο.

Υψηλές δόσεις διλτιαζέμης μειώνουν την ανάπτυξη ασβεστώσεως των αρτηριών του αρουραίου.

Σε ανθρώπους:

- Αντιστηθαγγικές ιδιότητες: Η διλτιαζέμη αυξάνει τη στεφανιαία ροή μειώνοντας την αντίσταση των στεφανιαίων.

Λόγω της μείωσης του καρδιακού ρυθμού που εκδηλώνεται σε καρδιακή συχνότητα πάνω από 75 σφύξεις το λεπτό και της μείωσης των αγγειακών αντιστάσεων, η διλτιαζέμη μειώνει το καρδιακό έργο.

Ηλεκτροφυσιολογικά, η διλτιαζέμη προκαλεί ήπια βραδυκαρδία σε φυσιολογικά άτομα, επιμηκύνει την ενδοκομβική αγωγή και δεν έχει καμία δράση στην αγωγή στο δεμάτιο και τα σκέλη του His.

- **Αντιυπερτασικές ιδιότητες:** Σε αγγειακό επίπεδο, η διλτιαζέμη προκαλεί μέτρια αγγειοδιαστολή και βελτιώνει την διατακτικότητα των αρτηριών. Αυτή η καλά εξισορροπημένη αγγειοδιαστολή οδηγεί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους υπερτασικούς, λόγω μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων, χωρίς να προκαλεί αντανακλαστική ταχυκαρδία. Αντίθετα, υπάρχει μια μείωση του καρδιακού ρυθμού που είναι πιο έντονη (εκδηλώνεται κυρίως) σε αυξημένες καρδιακές συχνότητες. Οι τριχοειδικές αιματικές ροές, ιδιαίτερα νεφρική και στεφανιαία, διατηρούνται ή αυξάνονται.

Σε οξεία λήψη παρατηρείται μια ελαφριά νατριουρητική δράση. Η διλτιαζέμη δεν ερεθίζει το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης σε μακρά χορήγηση και δεν προκαλεί κατακράτηση νατρίου και νερού, όπως διαπιστώνεται από την έλλειψη μεταβολών στο βάρος και έλλειψη αλλαγών στην ισορροπία νερού και ηλεκτρολυτών στο πλάσμα.

Η διλτιαζέμη δρα σαν στεφανιαίος αγγειοδιαστολέας στην καρδιά μειώνοντας την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας σε υπερτασικούς. Έχει μικρή δράση στην καρδιακή παροχή.

Η διλτιαζέμη μειώνει το καρδιακό έργο με την ήπια βραδυκαρδιακή δράση της σε συνδυασμό με την μείωση των συστημάτων αγγειακών αντιστάσεων.

Δεν έχει διαπιστωθεί αρνητική ινότροπη δράση σε υγιές μυοκάρδιο. Η διλτιαζέμη μειώνει την καρδιακή συχνότητα σε μέτριο βαθμό και μπορεί να αυξήσει την κατασταλτική της δράση σε νόσο του φλεβόκομβου. Μειώνει την κολποκοιλιακή αγωγή και έτσι υπάρχει κίνδυνος κολποκοιλιακού αποκλεισμού.

Η διλτιαζέμη δεν μεταβάλλει την αγωγή στο δεμάτιο του His.

Δεν επηρεάζει τη ρύθμιση του μεταβολισμού του σακχάρου. Πιο συγκεκριμένα, δεν επηρεάζει δυσμενώς τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος ή τον μεταβολισμό των λιπιδίων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Η διλτιαζέμη έχει καλή απορρόφηση (90%) σε υγιείς εθελοντές μετά από του στόματος χορήγηση.
- Η μορφή ελεγχόμενης αποδέσμευσης προσφέρει παρατεταμένη απορρόφηση της δραστικής ουσίας, προκαλώντας συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση από 2 - 14 ώρες μετά τη χορήγηση, ενώ η μέγιστη τιμή συγκέντρωσης επιτυγχάνεται σε αυτό το χρονικό διάστημα.
- Η βιοδιαθεσιμότητα του προϊόντος είναι $35 \pm 5\%$ λόγω του φαινομένου πρώτης διόδου.

Η βιοδιαθεσιμότητα του TILDIEM® καπάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε σχέση με το TILDIEM® 60 mg άμεσης αποδέσμευσης είναι περίπου 80%.

- Ο μέσος φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 8 ώρες.
- Η διλτιαζέμη συνδέεται σε ποσοστό 80 - 85% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μεταβολίζεται σημαντικά στο ήπαρ.
- Ποσοστό λιγότερο του 5% αμετάβλητης διλτιαζέμης ανιχνεύεται στα ούρα.
- Ο κύριος μεταβολίτης N-monodesmethyl diltiazem αποτελεί το 35% της κυκλοφορούσης διλτιαζέμης.
- Κατά τη μακροχρόνια χορήγηση σε έναν ασθενή, οι συγκεντρώσεις της διλτιαζέμης στο πλάσμα παραμένουν σταθερές.
- Οι μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος σε ηλικιωμένα άτομα και σε άτομα με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια είναι υψηλότερες από αυτές των νεαρών ατόμων.
- Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά την κινητική της μορφής ελεγχόμενης

αποδέσμευσης, παρόλα αυτά, σε χορήγηση μαζί με τροφή η απορρόφηση ήταν μεγαλύτερη τις λίγες πρώτες ώρες μετά τη λήψη της δόσης.

- Η διλτιαζέμη και οι μεταβολίτες της δεν διυλίζονται εύκολα.
- Οι μορφές εφ'άπαξ ημερήσιας χορήγησης διλτιαζέμης έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν διαφορετικά φαρμακοκινητικά προφίλ και για το λόγο αυτό δεν συνιστάται η υποκατάσταση κάποιας μορφής ενός προϊόντος με κάποια άλλη διαφορετικού προϊόντος.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Δεν υπάρχουν επιπλέον στοιχεία από τα αναφερόμενα στα υπόλοιπα λήμματα του παρόντος κειμένου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

- Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης 200 mg :

Μικροσφαιρίδια: Cellulose microcrystalline, Carmellose sodium

Επικάλυψη: Copolymers of acrylic acid & methacrylic esters, Ethyl cellulose, Diacetylated monoglycerides, Magnesium stearate.

Σύνθεση κενού καψακίου: Gelatine, Titanium dioxide E 171 CI 77891, Iron oxide (red) E 172 CI 77491, Iron oxide (black) E 172 CI 77499.

- Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης 300 mg :

Μικροσφαιρίδια: Cellulose microcrystalline, Carmellose sodium

Επικάλυψη: Copolymers of acrylic acid & methacrylic esters, Ethyl cellulose, Diacetylated monoglycerides, Magnesium stearate.

Σύνθεση κενού καψακίου: Gelatine, Titanium dioxide E 171 CI 77891, Iron oxide (yellow) E 172 CI 77492.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blisters από PVC/Aluminium foil

- Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 200 mg:

(BT x 30 καψάκια, Blister 3 x 10)

- Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 300 mg:

α. (BT x 28 καψάκια, Blist. 2 x 14)

β. (BT x 30 καψάκια, Blist. 2 x 15)

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν είναι απαραίτητες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SANOFI-SYNTHELABO A.E.

1^ο χλμ. λεωφ. Παιανίας-Μαρκοπούλου,

190 02 Παιανία, Αττική

Τηλ.: + 30 210 66 98 500 - Fax: + 30 210 66 44 701

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ