

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DIPEN®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ

Dipen® καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης 120 mg/cap, 180mg/cap, 240mg/cap, 300mg/cap: Κάθε καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 120 mg, 180mg, 240mg και 300mg diltiazem hydrochloride αντίστοιχα.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: Λαμβάνεται από το στόμα.

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

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

Στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών που πάσχουν από νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, η αρχική δόση πρέπει να είναι ένα καψάκιο των 200mg 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.

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

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.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη διλτιαζέμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Σοβαρή βραδυκαρδία (λιγότερο από 40 σφύξεις ανά λεπτό)
- Βαρειά υπόταση
- Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια
- Συνδυασμός με δαντρολένη (έγχυση) (βλ. παρ. 4.5)

4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις

Απαιτείται συστηματική παρακολούθηση σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, βραδυκαρδία (κίνδυνος επιδείνωσης) ή με 1^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό μ ΗΚΓκή διάγνωση (κίνδυνος επιδείνωσης και σπάνια πλήρους αποκλεισμού).

Αναισθησία: Πριν από γενική αναισθησία, ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής είναι υπό αγωγή με διλτιαζέμη. Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, 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. παρ. 4.5).

Προφυλάξεις

Αύξηση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα μπορεί να παρατηρηθεί 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.

Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, όπως η διλτιαζέμη, είναι πιθανό να σχετίζονται με μεταβολές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης.

Όπως και άλλοι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, η διλτιαζέμη παρουσιάζει ανασταλτική δράση στην κινητικότητα του εντέρου. Επομένως, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο απόφραξης του εντερικού σωλήνα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα 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. παρ. 4.3).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΔΕ ΣΥΝΙΣΤΩΝΤΑΙ

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

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 αυτοματισμού, καθώς 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. παρ. 4.4).
- 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.

- ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Επειδή η διλτιαζέμη έχει αντιαρρυθμικές ιδιότητες, η ταυτόχρονη χορήγηση 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.
- ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗ, 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 νιτρωδών 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 στο πλάσμα.
 - 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.
- 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.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗ

Λόγω της πιθανότητας αθροιστικών ενεργειών, προσοχή και προσεκτική τιτλοποίηση είναι αναγκαία σε ασθενείς που λαμβάνουν διλτιαζέμη ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την καρδιακή συσταλτικότητα και/ή αγωγιμότητα.

Η διλτιαζέμη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4. Μια μέτρια (μικρότερη από 2 φορές) αύξηση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα έχει τεκμηριωθεί σε περιπτώσεις συγχορήγησης με ένα πιο ισχυρό αναστολέα του CYP3A4. Η διλτιαζέμη είναι επίσης αναστολέας μιας ισομορφής του CYP3A4. Συγχορήγηση με άλλα υποστρώματα του CYP3A4 πιθανόν να προκαλέσει μια αύξηση στη συγκέντρωση του πλάσματος του κάθε συγχορηγούμενου φαρμάκου. Η συγχορήγηση της διλτιαζέμης με έναν επαγωγέα του CYP3A4 πιθανόν να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα.

- ΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ (μιδαζολάμη, τριαζολάμη): Η διλτιαζέμη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης και της τριαζολάμης στο πλάσμα και επιμηκύνει το χρόνο ημιζωής τους. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφούνται βενζοδιαζεπίνες βραχείας δράσεως που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 σε ασθενείς που λαμβάνουν διλτιαζέμη.
- ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ (μεθυλπρεδνιζολόνη): Αναστολή του μεταβολισμού (CYP3A4) της μεθυλπρεδνιζολόνης και αναστολή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της αγωγής με μεθυλπρεδνιζολόνη. Προσαρμογή της δόσης της μεθυλπρεδνιζολόνης πιθανόν να είναι αναγκαία.
- ΣΤΑΤΙΝΕΣ: Η διλτιαζέμη είναι αναστολέας του CYP3A4 και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την AUC ορισμένων στατινών. Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης λόγω στατινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 πιθανώς να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση διλτιαζέμης. Όταν είναι εφικτό, πρέπει να χρησιμοποιείται μια στατίνη που δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4 μαζί με τη διλτιαζέμη, διαφορετικά απαιτείται στενή παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα πιθανής τοξικότητας λόγω της στατίνης.
- ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΗΣ ΙΜΙΠΡΑΜΙΝΗΣ, ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ: Αντιυπερτασική

δράση και κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

4.6 Κύηση και Γαλουχία

Κύηση: Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της διλτιαζέμης σε εγκυμονούσες ασθενείς. Η διλτιαζέμη έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή σε ορισμένα είδη ζώων (αρουραίους, ποντίκια, κουνέλια). Επομένως, η διλτιαζέμη δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως επίσης σε γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματικό τρόπο αντισύλληψης.

Γαλουχία: Η διλτιαζέμη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Η γαλουχία πρέπει να αποφεύγεται όταν λαμβάνεται αυτό το φάρμακο. Εάν η χρήση της διλτιαζέμης κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να καθιερωθεί ένας εναλλακτικός τρόπος σίτισης του βρέφους.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Η παρακάτω κατάταξη (CIOMS) της συχνότητας εμφάνισης χρησιμοποιείται, όπου εφαρμόζεται: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος και ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη

Όχι συχνές: νευρική κατάσταση, αϋπνία.

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές: κολποκοιλιακός αποκλεισμός (1^{ου}, 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού), σκελικός αποκλεισμός, αίσθημα παλμών

Όχι συχνή: βραδυκαρδία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνή: οίδημα των κάτω άκρων

Συχνή: αίσθημα κακουχίας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, στομαχικό άλγος, ναυτία

Όχι συχνές: έμετος, διάρροια

Σπάνια: ξηροστομία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνή: ερύθημα

Σπάνια: κνίδωση.

Αγγειακές διαταραχές

Συχνή: έξαψη

Όχι συχνή: ορθοστατική υπόταση.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνή: αύξηση των ηπατικών ενζύμων (αύξηση των AST, ALT, LDH, ALP).

ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές και, επομένως, η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος
Θρομβοπενία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος και ψυχιατρικές διαταραχές
Αλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης), εξωπυραμιδικό σύνδρομο.

Καρδιακές διαταραχές
Φλεβοκομβικός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Διαταραχές του γαστρεντερικού
Υπερπλασία των ούλων.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Φωτοευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της λειχηνοειδούς κεράτωσης στα εκτεθειμένα στον ήλιο σημεία), αγγειονευρωτικό οίδημα, πολύμορφο ερύθημα (συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης), εφίδρωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, περιστασιακά απολεπιστικό ερύθημα με ή χωρίς πυρετό.

Αγγειακές διαταραχές
Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων
Ηπατίτιδα.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού
Γυναικομαστία.

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, οσμωτική 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.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθηνών: 210 7793777.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: C08DB01/Ανταγωνιστής ασβεστίου

Η διλιαζέμη 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 διλιαζέμη μειώνει τη συγκέντρωση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου κοντά στις συσταλτές πρωτεΐνες.

Στα ζώα:

- Αντιστηθαγγχικές ιδιότητες: Η διλιαζέμη 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.
- Αντιυπερτασικές ιδιότητες: Η διλιαζέμη 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 τη διατασιμότητα 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 επηρεάζει 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. Επηρεάζει αρνητικά 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. 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 \pm 5% λόγω του φαινομένου πρώτης διόδου. Η βιοδιαθεσιμότητα της διλτιαζέμης καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε σχέση με την διλτιαζέμη 60mg 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-monodesmethyldiltiazem 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 δεδομένα για την ασφάλεια

Σε υπο-οξείες και χρόνιες μελέτες σε σκύλους και αρουραίους, σχεδιασμένες για την αξιολόγηση της τοξικότητας, υψηλές δόσεις διλτιαζέμης σχετίστηκαν με ηπατική βλάβη. Σε ειδικές, υπο-οξείες ηπατικές μελέτες, από του στόματος δόσεις των 125mg/kg και υψηλότερες σε αρουραίους, συσχετίστηκαν με ιστολογικές μεταβολές του ήπατος, οι οποίες ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου. Σε σκύλους, δόσεις των 20mg/kg συσχετίστηκαν επίσης με ηπατικές μεταβολές παρόλα αυτά, οι μεταβολές αυτές ήταν αναστρέψιμες με συνεχή χορήγηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος Εκδόχων

Dipen® καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης 120mg/cap: Sucrose, starch maize, polyvidone, eudragit rs, paraffin, talc, iron oxide red E172, iron oxide yellow E172, titanium dioxide E171, erythrosine E127, indigotine E132, gelatin.

Dipen® καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης 180mg/cap, 240mg/cap, 300mg/cap: Sugar spheres, ammonio methacrylate copolymer type A, ammonio methacrylate copolymer type B, parafin, talc, titanium dioxide E171, gelatin, erythrosine E127 (180 mg/cap και 240 mg/cap), indigotine E132 (180mg/cap και 300mg/cap), quinoline yellow E104 (240mg/cap).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν αναφέρονται.

6.3 Διάρκεια Ζωής

DIPEN® καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 120mg/cap: 36 μήνες.

DIPEN® καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 180mg/cap: 24 μήνες.

DIPEN® καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 240mg/cap: 24 μήνες.

DIPEN® καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 300mg/cap: 24 μήνες.

6.4. Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ≤25°C.

6.5 Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

DIPEN® καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 120mg/cap: Κουτί των 20 καψακίων σε blister (blister 2 x 10), κουτί των 30 καψουλών σε blister (blister 3 x 10).

DIPEN® καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 180mg/cap: Κουτί των 28 καψακίων σε blister (blister 7 x 4).

DIPEN® καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 240mg/cap: Κουτί των 28 καψακίων σε blister (blister 7 x 4).

DIPEN® καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 300mg/cap: Κουτί των 28 καψακίων σε blister (blister 7 x 4).

6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Καμία ειδική απαίτηση.

7. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Τηλ: 210 6039326-9

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DIPEN®καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 120mg/cap: 43142/07/7-5-2008

DIPEN®καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 180mg/cap: 43145/07/7-5-2008

DIPEN®καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 240mg/cap: 43147/07/7-5-2008

DIPEN®καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 300mg/cap: 43150/07/7-5-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

7-5-2008 (ανανέωση).

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1-3-2010.