

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxycardil 60, 60 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletki powlekana zawiera 60 mg diltiazemu chlorowodorku (*Diltiazemi hydrochloridum*).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 71 mg, sacharoza 0,5 mg.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroba niedokrwienna serca pod postacią:

- dusznicy bolesnej stabilnej,
- dusznicy bolesnej niestabilnej,
- dusznicy bolesnej naczynioskurczowej (postać Prinzmetala).

Nadciśnienie tętnicze.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Poniższy schemat dawkowania zalecany jest u osób dorosłych.

Choroba niedokrwienna serca

Trzy razy na dobę 1 tabletki produktu Oxycardil 60 (co odpowiada 180 mg diltiazemu chlorowodorku na dobę). Dawka leku może być stopniowo zwiększona do 360 mg diltiazemu chlorowodorku na dobę. W przypadku długotrwałego leczenia z zadowalającym efektem klinicznym, zaleca się sprawdzanie, co 2-3 miesiące, czy możliwe jest zmniejszenie dawki leku.

Nadciśnienie tętnicze

Trzy razy na dobę 1 tabletki produktu Oxycardil 60 (co odpowiada 180 mg diltiazemu chlorowodorku na dobę). W zależności od odpowiedzi pacjenta na lek, dawka leku może być stopniowo zwiększona do maksymalnej dawki 360 mg diltiazemu chlorowodorku na dobę.

W przypadku wystąpienia zadowalającego efektu hipotensyjnego, wskazane jest rozważenie zmniejszenia dawki diltiazemu chlorowodorku.

Oxycardil 60 musi być ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynnością wątroby i (lub) nerek oraz u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu w tej grupie wiekowej nie zostały ocenione.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować bez rozgryzania, przed posiłkami, popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedna szklanka wody).

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Oxycardil 60 jest z reguły długotrwałe. Przerwanie leczenia lub zmiana w dawkowaniu produktu powinna odbywać się wyłącznie pod nadzorem lekarza. Produkt Oxycardil 60 należy odstawić powoli, jest to szczególnie ważne u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Oxycardil 60 nie należy stosować u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1,
- z zespołem chorego węzła zatokowego u pacjentów bez wszczepionego czynnego stymulatora komorowego,
- z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia u chorych bez wszczepionego czynnego stymulatora komorowego,
- z ciężką bradykardią (mniej niż 40 uderzeń serca na minutę),
- z niewydolnością lewej komory serca z zastojem płucnym,
- przyjmujących jednocześnie dantrolen we wlewie dożylnym (patrz punkt 4.5),
- przyjmujących jednocześnie iwabradynę (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca, bradykardią (ryzyko zaostrzenia) lub blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia, stwierdzonym w zapisie EKG (ryzyko zaostrzenia i, w rzadkich przypadkach, ryzyko wystąpienia bloku całkowitego) konieczna jest ścisła obserwacja.

Przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu diltiazemu. Leki z grupy antagonistów wapnia mogą nasilać zaburzenia kurczliwości, przewodzenia i automatyzmu mięśnia sercowego, a także działanie rozszerzające naczynia krwionośne środków stosowanych do znieczulenia.

U osób w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby może wystąpić zwiększenie stężenia diltiazemu w osoczu. Wszelkie stany stanowiące przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego oraz wskazujące na konieczność podjęcia środków ostrożności dotyczących stosowania, należy starannie obserwować i ściśle monitorować; dotyczy to szczególnie kontrolowania częstości akcji serca na początku leczenia.

Stosowanie leków z grupy antagonistów wapnia, takich jak diltiazem, może wiązać się ze zmianami nastroju, w tym depresją.

Podobnie jak inni antagoniści wapnia, diltiazem hamuje motorykę przewodu pokarmowego, dlatego należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania produktu u pacjentów, u których istnieje ryzyko niedrożności jelit.

Produkt zawiera laktozę i sacharozę. Nie należy stosować go u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy lub fruktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, niedoborem sacharazy-izomaltazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania:

Dantrolen (we wlewie dożylnym): w przypadku jednoczesnego podania werapamilu i dantrolenu dożylnie zwierzętom laboratoryjnym obserwowano zwykle migotanie komór zakończone zgonem.

Z tego względu skojarzenie antagonisty wapnia z dantrolem może być potencjalnie niebezpieczne (patrz punkt 4.3).

Iwabradyna: jednoczesne stosowanie diltiazemu z iwabradyną jest przeciwwskazane z powodu dodatkowego, w stosunku do iwabradyny, działania diltiazemu zmniejszającego częstość akcji serca (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności:

Lit: ryzyko nasilenia działania neurotoksycznego litu.

Pochodne azotanów: nasilenie działania hipotensyjnego i ryzyko omdlenia (addytywne działanie rozszerzające naczynia krwionośne): u wszystkich pacjentów przyjmujących leki z grupy antagonistów wapnia można rozpocząć podawanie pochodnych azotanów tylko stopniowo zwiększając dawkę.

Teofilina: zwiększenie stężenia teofiliny we krwi.

Leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne: nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego: jednoczesne stosowanie leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne może wywołać lub nasilić niedociśnienie. Stosowanie diltiazemu w skojarzeniu z alfa-adrenolitykiem można rozważyć wyłącznie pod warunkiem ścisłego monitorowania ciśnienia tętniczego.

Amiodaron, digoksyna: zwiększenie ryzyka wystąpienia bradykardii: należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków z diltiazemem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i w przypadku stosowania dużych dawek.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne: możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca (wyraźna bradykardia, blok zatokowy), zaburzeń przewodzenia zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego oraz niewydolności serca (działanie synergiczne). Takie skojarzenie można zastosować jedynie w warunkach umożliwiających ścisłą obserwację kliniczną i pod kontrolą EKG, zwłaszcza na początku leczenia.

Inne leki przeciwwarytmiczne: ponieważ diltiazem ma działanie przeciwwarytmiczne, nie zaleca się jego jednoczesnego stosowania z innymi lekami przeciwwarytmicznymi (dodatkowe ryzyko nasilenia działań niepożądanych ze strony serca). Takie skojarzenie można zastosować jedynie w warunkach umożliwiających ścisłą obserwację kliniczną pod kontrolą EKG.

Karbamazepina: zwiększenie stężenia karbamazepiny we krwi: zaleca się oznaczanie stężeń karbamazepiny w osoczu i w razie potrzeby odpowiednie dostosowanie dawki.

Ryfampicyna: ryzyko zmniejszenia stężenia diltiazemu w osoczu po rozpoczęciu leczenia ryfampicyną. Należy ściśle monitorować stan pacjenta podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia ryfampicyną.

Antagoniści receptora H₂ (cymetydyna, ranitydyna): zwiększenie stężenia diltiazemu w osoczu. Pacjentów przyjmujących diltiazem należy ściśle monitorować podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia antagonistą receptora H₂. Może być konieczne dostosowanie dawki dobowej diltiazemu.

Cyklosporyna: zwiększenie stężenia cyklosporyny we krwi: zaleca się zmniejszenie dawki cyklosporyny, monitorowanie czynności nerek, kontrolowanie stężenia cyklosporyny we krwi i dostosowanie dawki w przypadku leczenia skojarzonego i po odstawieniu cyklosporyny.

Kolchicyna: zwiększenie stężenia kolchicyny w osoczu.

Informacje ogólne, które należy wziąć pod uwagę:

Ze względu na możliwość działania addytywnego konieczne jest zachowanie uwagi i ostrożne zwiększanie dawki u pacjentów przyjmujących diltiazem jednocześnie z innymi lekami wpływającymi na kurczliwość i (lub) przewodzenie serca.

Diltiazem jest metabolizowany za pomocą CYP3A4. Zaobserwowano umiarkowane (mniej niż 2-krotne) zwiększenie stężenia diltiazemu w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania z silniejszym inhibitorem CYP3A4. Diltiazem jest także inhibitorem izoenzymów cytochromu CYP3A4. Jednoczesne stosowanie z innymi substratami CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu każdej z tych substancji. Jednoczesne stosowanie diltiazemu z induktorem CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia stężenia diltiazemu w osoczu.

Benzodiazepiny (midazolam, triazolam): diltiazem powoduje istotne zwiększenie stężenia midazolamu i triazolamu w osoczu oraz wydłużenie ich okresu półtrwania. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania krótko działających benzodiazepin metabolizowanych za pomocą CYP3A4 u pacjentów przyjmujących diltiazem.

Kortykosteroidy (metyloprednizolon): zahamowanie metabolizmu metyloprednizolonu (CYP3A4) i zahamowanie aktywności glikoproteiny P. Należy monitorować stan pacjenta podczas rozpoczynania leczenia metyloprednizolonem. Może być konieczne dostosowanie dawki metyloprednizolonu.

Statyny: diltiazem jest inhibitorem CYP3A4 i wykazano, że powoduje istotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) niektórych statyn. W przypadku jednoczesnego stosowania z diltiazemem ryzyko rozwoju miopatii i rhabdomyolizy związane z leczeniem statynami metabolizowanymi za pomocą CYP3A4 może być zwiększone. Jeśli to możliwe, jednocześnie z diltiazemem należy stosować statyny, które nie są metabolizowane przez CYP3A4; w innym przypadku konieczne jest ściśle monitorowanie pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z toksycznym działaniem statyn.

Inhibitory ssaczego celu rapamycyny (kinazy mTOR): Po jednoczesnym podaniu doustnym 10 mg syrolimusu w postaci roztworu doustnego oraz 120 mg diltiazemu odnotowano, odpowiednio, 1,4- i 1,6-krotne zwiększenie wartości C_{max} i pola powierzchni pod krzywą (AUC) syrolimusu (substratu CYP3A4). Diltiazem może zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez zwalnianie metabolizmu za pośrednictwem CYP3A4 lub zmniejszanie wypływu ewerolimusu z komórek jelitowych za pośrednictwem glikoproteiny P. W przypadku jednoczesnego stosowania diltiazemu z inhibitorem mTOR, np. syrolimusem, temsyrolimusem lub ewerolimusem, może wystąpić konieczność zmniejszenia dawki tego inhibitora.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania diltiazemu chlorowodoru u kobiet w okresie ciąży. Badania wykazały toksyczny wpływ diltiazemu chlorowodoru na reprodukcję u wielu gatunków zwierząt (szczurów, myszy, królików). Z tego powodu nie zaleca się stosowania diltiazemu chlorowodoru podczas ciąży, jak również u kobiet w okresie rozrodczym nie stosujących skutecznych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Diltiazemu chlorowodorek przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach, dlatego jego stosowanie w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane. W przypadku konieczności stosowania diltiazemu chlorowodoru u kobiet w okresie laktacji należy karmić dziecko w inny sposób.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Z powodu występowania działań niepożądanych, tj. zawrotów głowy (często), złego samopoczucia (często), zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona, jednak nie przeprowadzono żadnych badań w tym kierunku.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych przedstawiono zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Małopłytkowość
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość, bezsenność		Zmiany nastroju (w tym depresja)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy			Objawy pozapiramidowe, mioklonie
Zaburzenia serca		Blok przedsionkowo-komorowy (I, II lub III stopnia; możliwy blok odnogi pęczka Hisa), kołatanie serca	Bradykardia		Blok zatokowo-przedsionkowy, zastoinowa niewydolność serca

<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	Niedociśnienie ortostatyczne		Zapalenie naczyń (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Zaparcie, niestrawność, ból żołądka, nudności	Wymioty, biegunka	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Rozrost dziąseł
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, LDH, fosfatazy zasadowej)		Zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Rumień		Pokrzywka	Nadwrażliwość na światło (w tym lizajowate rogowacenie skóry narażonej na działanie słońca), obrzęk naczynioruchowy, wysypka, rumień wielopostaciowy (w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka), pocenie się, złuszczenie zapalenie skóry, ostra uogólniona wysypka krostkowa, rzadko rumień złuszczeniowy z lub bez gorączki
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>					Ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Obrzęk obwodowy	Złe samopoczucie			

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy kliniczne ostrego przedawkowania mogą obejmować nasilone niedociśnienie, które może prowadzić do wstrząsu, bradykardię zatokową z lub bez rozkojarzenia przedsionkowo-komorowego, oraz zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leczenie w warunkach szpitalnych obejmuje płukanie żołądka i (lub) diurezę osmotyczną.

W przypadku zaburzeń przewodzenia, można stosować czasową elektrostymulację serca.

Proponowane leczenie korygujące: podanie atropiny, wazopresorów, leków inotropowych, glukagonu i glukonianu wapnia we wlewie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o bezpośrednim działaniu na serce, pochodne benzotiazepiny.

Kod ATC: C 08 DB 01

Diltiazemu chlorowodorek jest antagonistą wapnia. Substancje z tej grupy hamują napływ wapnia przez błony komórkowe. Jako antagonistą wapnia, diltiazem działa na mięśnie gładkie, w szczególności na mięśnie gładkie naczyń. Diltiazemu chlorowodorek powoduje zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego jako rezultat rozszerzenia naczyń, co z kolei prowadzi do zmniejszenia obciążenia następczego. Ostatecznie dochodzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Diltiazemu chlorowodorek, jako antagonistą wapnia, ma silne działanie na mięsień sercowy. W dawkach terapeutycznych diltiazem ma bezpośrednie ujemne działanie chronotropowe, hamuje więc odruchowe zwiększenie częstości akcji serca. Diltiazemu chlorowodorek zmniejsza szybkość przewodzenia bodźców pomiędzy przedsionkiem a komorą. Może także wykazywać ujemne działania izotropowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Diltiazemu chlorowodorek jest wchłaniany z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym w 80 - 90%.

Diltiazemu chlorowodorek w znacznym stopniu podlega metabolizmowi podczas „pierwszego przejścia” przez wątrobę, dlatego dostępność układowa leku wynosi jedynie około 40%. Maksymalne stężenia diltiazemu chlorowodoru w osoczu krwi występują po 3 – 4 godzinach po podaniu doustnym. Objętość dystrybucji diltiazemu chlorowodoru wynosi około 5 l/kg masy ciała. Wiązanie leku z białkami osocza wynosi 70 - 85%, z czego 35 - 40% jest związane z albuminami.

Diltiazemu chlorowodorek jest prawie całkowicie metabolizowany w wątrobie. Wykazano obecność następujących szlaków biotransformacji tego leku:

- dezacetylacja do głównych metabolitów (N-dezmetylodiltiazemu oraz dezacetylodiltiazemu),
- oksydacyjna O i N-demetylacja,
- sprzężanie do metabolitów fenolowych.

W porównaniu do diltiazemu, jego główne metabolity, N-dezmetylodiltiazem oraz

dezacetylodiltiazem wykazują słabsze działanie farmakologiczne. Siła ich działania stanowi odpowiednio około 20% lub około 25% - 50% siły działania diltiazemu chlorowodoru.

Inne metabolity nie są czynne farmakologicznie. W przypadku zaburzeń czynności wątroby należy spodziewać się opóźnienia metabolizmu diltiazemu chlorowodoru.

Diltiazemu chlorowodorek jest wydalany przez nerki w około 70% w postaci skoniugowanych metabolitów i w około 4% w postaci niezmienionej, pozostała ilość jest wydalana ze stolcem.

Średni okres półtrwania diltiazemu chlorowodoru wynosi 6 godzin. Może on wahać się od 2 do 11 godzin. Okres półtrwania diltiazemu może być wydłużony, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym lub z zaburzeniami czynności wątroby.

Diltiazemu chlorowodorek oraz jego metabolit, dezacetylodiltiazem, mogą w niewielkim stopniu podlegać kumulacji w osoczu krwi w przypadku wielokrotnego podawania leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki szeroko zakrojonych badań *in vivo*, jak też *in vitro* badających działanie mutagenne, oraz badania rakotwórczości *in vivo* były ujemne.

Diltiazem powoduje obumieranie zarodków oraz ma działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików (występują wady rozwojowe kręgosłupa i kończyn) oraz zaburza płodność u szczurów. Dodatkowo u szczurów rzadko obserwowano występowanie wad układu sercowo-naczyniowego, po dootrzewnowym podaniu diltiazemu w dużych dawkach. Podawanie leku w ostatnim okresie ciąży u szczurów powodowało dystocję i zwiększenie wskaźnika umieralności okołoporodowej u potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Składniki rdzenia:

Laktoza jednowodna
Poliakrylanu dyspersja 30%
Olej rycynowy uwodorniony
Glinu wodorotlenek uwodniony
Talk
Magnezu stearynian

Składniki otoczki:

Hypromeloza
Sacharoza
Glicerol 85%
Tytanu dwutlenek
Magnezu stearynian
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/ PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30, 60 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

VEDIM Sp. z o.o.
ul. Z. Herberta 8
00-380 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1211

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 grudnia 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 października 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27/02/2019