

sp. zn. sukls111376/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diacordin retard 120 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 120 mg diltiazem-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 47 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním.

Popis přípravku: téměř bílé až slabě nažloutlé ploché tablety o průměru 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Vazospastická angina pectoris (variantní Prinzmetalova angina).
- Chronická stabilní angina pectoris (námahová).
- Hypertenze (samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky).

Přípravek Diacordin retard je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování se přizpůsobuje individuálně každému nemocnému. Obvykle se podává 2× denně 120 mg (tzn. 2× 1 tableta přípravku Diacordin retard).

Nejvyšší denní dávka je 360 mg diltiazemu (3 tablety přípravku Diacordin retard).

Při současném užívání přípravku Diacordin retard s jinými antihypertenzivy může být potřeba upravit dávkování přípravku Diacordin retard a/nebo současně podávaného antihypertenziva.

Starší pacienti, pacienti se poruchou funkce jater a/nebo ledvin

U starších osob a u pacientů se sníženou funkcí jater či ledvin se léčba zahajuje co nejnižšími dávkami a postupně se dávky zvyšují podle terapeutické odpovědi.

Přípravek Diacordin retard má být podáván se zvýšenou opatrností u pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Diacordin u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena, a proto se podání přípravku Diacordin dětem a dospívajícím nedoporučuje (viz bod 4.4).

Způsob podání

Tablety se užívají současně s jídlem nebo na lačno, polykají se celé a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Sick sinus syndrom, pokud není zavedený funkční kardiostimulátor.
- Druhý a třetí stupeň AV bloku, pokud není zavedený funkční kardiostimulátor.
- Těžká bradykardie (pod 40 úderů za minutu).
- Selhání levé komory srdeční s plicní kongescí.
- Současné použití infuze dantrolenu (viz bod 4.5).
- Kombinace s ivabradinem (viz bod 4.5).
- Současné užívání s lomitapidem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání přípravku pacientům se sníženou funkcí levé komory, bradykardií (riziko exacerpace) nebo u pacientů s prvním stupněm AV bloku zjištěného na elektrokardiogramu (riziko exacerpace a vzácně komplexního bloku).

U pacientů se stávajícím srdečním onemocněním, zejména se sníženou funkcí levé komory, závažnou bradykardií nebo hypotenzí byly hlášeny případy akutního selhání ledvin způsobené sníženou renální perfuzí. Doporučuje se pečlivé sledování funkce ledvin.

Před celkovou anestezií, musí být anesteziolog informován o probíhající léčbě diltiazemem. Blokátory kalciových kanálů spolu se současnou anestezií mohou zesilovat depresi srdeční kontrakility, konduktivity a automacie, stejně tak i dilataci cév.

U starších pacientů a u pacientů s ledvinnou nebo jaterní nedostatečností může docházet ke zvýšení plazmatických koncentrací diltiazemu. Na počátku léčby je třeba vzít pečlivě v úvahu kontraindikace a upozornění a zajistit důkladné sledování pacientů, zejména jejich srdeční frekvence.

Užívání blokátorů vápníkových kanálů, jako je diltiazem, může být spojeno se změnami nálad, včetně deprese.

Stejně tak jako ostatní antagonisté vápníkových kanálů, má diltiazem inhibiční efekt na střevní motilitu. Proto má být užíván s opatrností u pacientů s rizikem rozvoje střevní obstrukce.

Zbytky tablet u pomalu se uvolňujících forem přípravku mohou projít až do pacientovy stolice, avšak toto zjištění nemá klinický význam.

Pacienty s latentním nebo manifestním diabetem mellitem je třeba pečlivě sledovat pro možné zvýšení hladin glukózy.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost použití diltiazemu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena.

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání je kontraindikováno

Dantrolen (infuze)

Při současném podání intravenózního verapamilu a dantrolenu byla u zvířat pozorována letální komorová fibrilace. Proto je kombinace vápníkových antagonistů a dantrolenu potenciálně nebezpečná (viz bod 4.3).

Ivabradin

Vzhledem k potencování účinku diltiazemu na snížení srdeční frekvence je současné podávání s ivabradinem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Lomitapid

Diltiazem (středně silný inhibitor CYP3A4) může zvyšovat plazmatické koncentrace lomitapidu prostřednictvím inhibice CYP3A4, což vede ke zvýšenému riziku zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.3).

Současné užívání vyžadující opatrnost

Lithium

Riziko zvýšení lithiem indukované neurotoxicity.

Nitráty

Zvýšení hypotenzního účinku a pocitu slabosti (aditivní vazodilatační efekt). U všech pacientů léčených vápníkovými antagonisty by předepisování a užívání nitrátů mělo probíhat pouze s postupně se zvyšujícími dávkami.

Theofylin

Zvýšení hladiny cirkulujícího teofylinu.

Alfa-antagonisté

Zvýšení antihypertenzního účinku. Současná léčba alfa-antagonisty může způsobit či zhoršit symptomatickou hypotenzi. Kombinace diltiazemu s alfa-antagonisty má být předem zvážena a podávána pouze pod přísným monitorováním krevního tlaku.

Amiodaron, digoxin

Zvýšení rizika bradykardie. U kombinovaného užívání s diltiazemem je doporučena opatrnost, zejména u starších pacientů a při užívání vysokých dávek přípravku.

Beta-blokátory

Kombinace může způsobovat poruchy srdečního rytmu (výrazná bradykardie, sinusová zástava), sinoatriální a atrio-ventrikulární poruchy vedení vzruchu a srdeční selhání (mají synergický efekt). Užívání této kombinace léčiv musí být vedeno pouze pod klinickým a EKG monitorováním, zejména na počátku léčby.

Ostatní antiarytmika

Diltiazem má antiarytmický účinek, proto se nedoporučuje jeho předepisování spolu s jinými antiarytmiky (z důvodu aditivního rizika zvýšení srdečních nežádoucích účinků). Tato kombinace léčiv má být užívána pouze pod klinickým a EKG monitorováním.

Karbamazepin

Zvýšení hladiny cirkulujícího karbamazepinu. Je doporučeno stanovit plazmatické koncentrace karbamazepinu, aby v případě potřeby mohla být dávka upravena.

Rifampicin

Při nasazení léčby rifampicinem nastává riziko snížení plazmatických hladin diltiazemu. Pacienti mají být pečlivě sledováni na začátku a při ukončování léčby rifampicinem.

Antagonisté H₂-receptorů (cimetidin, ranitidin)

Zvýšení plazmatických koncentrací diltiazemu. Pacienti, kteří ke své stávající léčbě diltiazemem začínají nebo ukončují užívání antagonistů H₂-receptorů, mají být pečlivě monitorováni. V takových případech může být nezbytné upravit denní dávku diltiazemu.

Cyklosporin

Zvýšení hladiny cirkulujícího cyklosporinu. V průběhu současného podávání diltiazemu a cyklosporinu je doporučeno snížit dávky cyklosporinu, monitorovat renální funkce, stanovit hladinu cyklosporinu a upravit dávkování během kombinované terapie a po jejím ukončení.

Fenytoin

Pokud je diltiazem užíván společně s fenytoinen, může zvýšit koncentraci fenytoinu v krevní plazmě. Doporučuje se sledovat koncentraci fenytoinu v krevní plazmě.

Acetylsalicyláty (ASA/LAS)

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení z důvodu možného aditivního účinku na agregaci krevních destiček má být diltiazem užíván současně s acetylsalicyláty (ASA/LAS) se zvýšenou opatrností.

Rentgen-kontrastní látky

U pacientů léčených diltiazemem, kterým je zároveň aplikován intravenózně bolus iontové rentgen-kontrastní látky může být zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků, jako např. hypotenze. Zvláštní opatrnosti je třeba dbát u pacientů, kteří současně užívají diltiazem a podstoupí aplikaci rentgen-kontrastní látky.

Obecné informace, které je potřeba brát v úvahu

Z důvodu potenciálního aditivního účinku je nezbytná opatrná titrace dávky u pacientů, kteří užívají diltiazem spolu s jinými léčivy, které ovlivňují srdeční kontraktilitu a/nebo kondukci.

Diltiazem je metabolizován cytochromem CYP3A4. Při současném užívání se silným inhibitorem CYP3A4 bylo pozorováno (méně než dvojnásobně) zvýšení koncentrace diltiazemu v plazmě. Grapefruitová šťáva může zvýšit dostupnost diltiazemu (1,2krát). Pacienti, kteří konzumují grapefruitovou šťávu, mají být sledováni pro možné zvýšení výskytu nežádoucích účinků diltiazemu. Při podezření, že k interakci dochází, pacienti nemají grapefruitovou šťávu požívat. Diltiazem je izoformní inhibitor cytochromu CYP3A4. Současné užívání spolu s jinými substráty cytochromu CYP3A4 může mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací obou současně užívaných léčiv. Současné užívání diltiazemu s induktorem cytochromu CYP3A4 může mít za následek snížení plazmatické koncentrace diltiazemu.

Benzodiazepiny (midazolam, triazolam)

Diltiazem významně zvyšuje plazmatické koncentrace midazolamu a triazolamu a prodlužuje jejich biologický poločas. Zvláštní pozornost má být věnována současnému předepisování benzodiazepinů s krátkodobým působením metabolizovaných cestou cytochromu CYP3A4.

Kortikosteroidy (methylprednisolon)

Inhibice metabolismu methylprednisolonu (CYP3A4) a inhibice P-glykoproteinu. Pacienti, kteří začínají být léčeni methylprednisolonem, mají být monitorováni. Může být nezbytné upravit dávku methylprednisolonu.

Statiny

Diltiazem jako inhibitor cytochromu CYP3A4 významně zvyšuje AUC některých statinů. Při současném užívání diltiazemu se statiny, které jsou metabolizovány cytochromem CYP3A4, může

dojít ke zvýšení rizika myopatie a rhabdomyolýzy. Pokud je to možné, mají být spolu s diltiazemem užívány statiny, které se nemetabolizují cytochromem CYP3A4, jinak je doporučeno pacienta sledovat pro možné příznaky toxicity statinu.

Cilostazol

Inhibice metabolismu cilostazolu (CYP3A4). Bylo prokázáno, že diltiazem zvyšuje expozici cilostazolu a zesiluje jeho farmakologickou aktivitu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Data o užívání diltiazemu v průběhu těhotenství jsou velmi omezená. U některých zvířecích druhů (potkan, myš, králík) vykazoval diltiazem reprodukční toxicitu. Proto není doporučeno užívat diltiazem v průběhu těhotenství a stejně tak u žen, které jsou v plodném věku a neužívají kontracepci.

Kojení

Diltiazem je v nízkých koncentracích vylučován do mateřského mléka. Proto pacientka v průběhu užívání přípravku nemá kojit. Pokud je zcela nezbytné podávat přípravek kojící matce, je nutné kojenice před zahájením léčby převést na náhradní výživu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě zjištěných nežádoucích reakcí, např. závrat' a nevolnost, může být schopnost řídit a obsluhovat stroje změněna. Avšak nebyly provedeny žádné studie o vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky diltiazemu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$); velmi vzácné ($< 1/10,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	trombocytopenie ¹
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	hyperglykemie ¹
Psychiatrické poruchy	Méně časté	nervozita, nespavost
	Není známo	změny nálad, včetně deprese ¹
Poruchy nervového systému	Časté	bolest hlavy, závrat'
	Není známo	extrapyramidový syndrom ¹
Srdeční poruchy	Časté	atrioventrikulární blok prvního, druhého a třetího stupně (vedoucí až k asystolii); blokáda Tawarova raménka, palpitace
	Méně časté	bradykardie (pod 50/min)
	Velmi vzácné	srdeční selhání s edémem plic
	Není známo	sinoatriální blok ¹ , městnavé srdeční selhání ¹ , sinusová zástava ¹ , srdeční zástava (asystolie) ¹
Cévní poruchy	Časté	návaly horka
	Méně časté	ortostatická hypotenze
	Není známo	vaskulitida (včetně leukocytoklastické

		vaskulitidy) ¹
Gastrointestinální poruchy	Časté	zácpa, dyspepsie, bolest žaludku, nevolnost
	Méně časté	zvracení, průjem
	Vzácné	sucho v ústech
	Není známo	hyperplazie dásně ¹
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	zvýšení jaterních enzymů (AST, ALT, LDH, ALP)
	Není známo	hepatitida ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	erytém
	Vzácné	kopřivka
	Není známo	fotosenzitivita (včetně lišejové keratózy po sluneční expozici) ¹ , angioneurotický edém ¹ , vyrážka ¹ , erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza ¹ , pocení ¹ , exfoliativní dermatitida ¹ , akutní generalizovaný pustulózní exantém ¹ , deskvamací erytém s horečkou anebo bez horečky ¹ , Lupus-like syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	gynekomastie ¹
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	periferní edém
	Časté	malátnost
	Méně časté	astenie, únava
Vyšetření	Časté	zvýšení CPK

¹ Nežádoucí účinky hlášené během post-marketingového sledování byly získány z jednotlivých hlášení, a proto frekvence těchto nežádoucích účinků není známá (nelze určit).

Nežádoucí účinky se objevují nejčastěji na počátku léčby nebo při zvýšení dávek.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Klinické účinky akutního předávkování mohou zahrnovat výraznou hypotenzi, která může vést až ke kolapsu a akutnímu poškození ledvin, sinusovou bradykardií s nebo bez isorytmické disociace, sinusové zástavě, poruchám atrioventrikulární konduktace a srdeční zástavě.

Léčba

Léčba v nemocničním zařízení zahrnuje výplach žaludku a/nebo osmotickou diurézu. Poruchy kondukce mohou být upraveny částečnou srdeční stimulací. Navrhovaná korektivní léčba: atropin, vazopresory, inotropní látky, glukagon a infuze kalcium glukonátu.

Diltiazem se nedá odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní blokátory kalciových kanálů s přímým kardiálním účinkem, benzothiazepinové deriváty;

ATC kód: C08DB01.

Principem účinku diltiazemu je inhibice transmembránového přenosu kalcia v buňkách myokardu a v hladké svalovině cévních stěn. Vzniklá vazodilatace vede k poklesu periferního odporu a arteriálního tlaku. Přípravek nepůsobí reflexní tachykardii díky negativnímu chronotropnímu efektu diltiazemu. Léčebného účinku je dosaženo při dávkách diltiazemu, které působí minimální nebo žádný negativně inotropní efekt. Diltiazem snižuje nároky myokardu na kyslík. Antianginózní účinek nastupuje již po prvním podání přípravku, antihypertenzní účinek nastupuje až po opakovaném podávání přibližně za 2 týdny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Diltiazem se po perorálním podání velmi rychle vstřebává ze střeva, v krvi se objevuje již několik minut po podání. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo během 4,1 až 7,1 hodin.

Diltiazem se váže z 80-85 % na plazmatické proteiny.

Biotransformace a eliminace

Vlivem first-pass efektu je systémová biologická dostupnost diltiazemu jen asi 40 %. Diltiazem podléhá extenzivnímu metabolismu v játrech za součinnosti cytochromu P450. Hlavní metabolit – deacetyldiltiazem – má ještě asi 1/3 vasodilatační aktivity mateřské látky, část aktivity má i N-demetyldiltiazem. Biologický poločas diltiazemu je bifázický, časný je 20-30 minut, terminální cca 3,5 hodiny. Účinek po retardovaných tabletách nastupuje za 5-7 hodin a trvá 12 i více hodin.

Diltiazem je eliminován ve formě inaktivních metabolitů žlučí (65 %) a moči (35 %). Jen asi 3 % látky se vyloučí v nezměněné formě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

24měsíční studie na potkanech a 21měsíční studie na myších neprokázaly karcinogenicitu tohoto přípravku. Během *in vitro* testů na bakteriálních kulturách nebyla prokázána mutagenicita.

Reprodukční studie byly prováděny na myších, potkanech a králících. Podávání dávek 5-10krát vyšších než je doporučená denní dávka působilo úhyn embrya a plodu. Tyto dávky v některých studiích působily abnormality skeletu.

Akutní toxicita diltiazemu (LD₅₀) po perorálním podání byla u myši 415-740 mg/kg a u potkanů 560-810 mg/kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy, magnesium stearát, hypromelóza 2208/15, hypromelóza 2208/100, povidon 25.

6.2 Inkompatability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 tablet s řízeným uvolňováním.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/1144/94-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 11. 1994

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 7. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 7. 2023