

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	26.04.04 11-8875/11-8876
652/09.03.04	<i>[Signature]</i>

ALDIZEM®/АЛДИЗЕМ®



Кратка характеристика на продукта

1. **Име на лекарствения продукт**
ALDIZEM®

2. **Количествен и качествен състав**
1 таблетка с удължено действие съдържа 60 mg или 90 mg дилтиазем хидрохлорид.

3. **Лекарствена форма**
Таблети с удължено действие

4. **Клинични данни**

4.1. **Показания**
ALDIZEM® е показан за

- Лечение на стенокардия: предотвратяване на стенокардни пристъпи при пациенти с хронична коронарна недостатъчност, вазоспастична стенокардия (атипична стенокардия на Prinzmetal); стенокардия след инфаркт на миокарда.
- Лечение на артериална хипертония.

4.2. **Дозирание и начин на приложение**

Стенокардия – средната оптимална перорална доза за дилтиазем е 180-360 mg дневно, разделени на 2 до 3 приема.

Хипертония – обичайната оптимална перорална доза за дилтиазем е 240-360 mg дневно, разделени на 2 до 3 приема.

Таблети ALDIZEM® от 60 mg. обичайната дневна доза за възрастни е една таблетка от 60 mg три пъти дневно с възможност за увеличаване на дозата до 1.5 или 2 таблетки от 60 mg три пъти дневно.

Таблети ALDIZEM® от 90 mg. обичайната дневна доза за възрастни е една таблетка от 90 mg два пъти дневно с възможност за увеличаване на дозата до 2 таблетки от 90 mg два пъти дневно.

Максималната дневна доза е 360 mg.

Дозирание при чернодробна недостатъчност – при пациенти с чернодробна недостатъчност може да е необходимо намаляване на дозата, за да не превишава 90 mg дневно.

Дозирание при пациенти в напреднала възраст – препоръчва се намаляване на дозата или удължен дозов интервал.

Дозирание в детската възраст – има литературни данни за употреба на дилтиазем при деца в доза 1.5-2 mg/kg дневно, разделена на 3 до 4 приема; максимална дневна доза: 3.5 mg/kg дневно.

4.3. **Противопоказания**



- Свръхчувствителност към този или към други калциеви антагонисти;
- Хипотензия (систолично налягане 90 mm Hg или по-ниско);
- Сърдечна декомпенсация;
- Остър инфаркт на миокарда с белодробна конгестия;
- Кардиогенен шок;
- Брадикардия под 55 удара/минута;
- Синдром на болния синусов възел;
- Проводни сърдечни нарушения - II и III степен на AV-блок (без функциониращ изкуствен пейсмейкър);
- Бременност и кърмене.
- Свръхчувствителност към някои от съставките на продукта

4.4. Специални указания и предпазни мерки

Дилтиазем може да подтисне провеждането и трябва да се употребява внимателно при пациенти с AV-блок I степен или брадикардия.

При пациенти с нарушена функция на лява камера дилтиазем трябва да се употребява внимателно, въпреки че той няма определен негативен ефект спрямо контрактилитета.

Понижаването на кръвното налягане, свързано с дилтиаземовата терапия може в единични случаи да доведе до симптоматична хипотензия. Затова се налага следене на кръвното налягане, особено в началото на лечението с дилтиазем.

При пациенти с нарушена чернодробна функция се налага приложение на по-ниски дози (не превишаващи 90 mg). Намаление на дозите се налага и при пациенти в напреднала възраст.

Лекарството да се употребява внимателно при пациенти с нарушена бъбречна функция, въпреки че няма данни за пролонгирано елиминиране в такива случаи.

Упорити дерматологични реакции могат да прерастнат в еритема мултиформе или ексфолиативен дерматит. Ако дерматологичните реакции се повтарят, лечението с дилтиазем трябва да се прекрати.

Ефективността и безопасността на дилтиазем при деца не е достатъчно добре изследвана.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Отбелязани са клинично значими взаимодействия на дилтиазем със следните медикаменти:

- Бета-адренергични блокери – хипотензия, лявокамерна декомпенсация и разстройство на AV проводимостта. Изброените симптоми се проявяват с по-голяма вероятност при пациенти в напреднала възраст и при такива с дисфункция на лява камера или аортна стеноза, както и при пациенти, приемащи високи дози от медикамента;
- Антиаритмични средства – синусов арест, AV блок, намалена контрактилна способност на миокарда;
- Антихипертензивни средства, вазодилататори, диуретици – потенциране на хипотензивния ефект;
- Карбамазепин – повишени нива на карбамазепин до 40-72%, което води до проява на токсичност от страна на карбамазепина (атаксия, нистагъм, диплопия, повръщане, апнея, гърчове, кома);



- Циклоспорин – повишени серумни нива на циклоспорин и повишен риск за токсичност от страна на циклоспорина (холестаза, парестезии);
- Циметидин – повишена серумна концентрация на дилтиазем и възможна проява на кардиоваскуларна токсичност (промяна в чернодробния метаболизъм на дилтиазем).

Съществуват данни и за възможни лекарствени взаимодействия при по-долу споменатите медикаменти:

- Аспирин – адитивен инхибиторен ефект спрямо АДФ-индуцираната агрегация на тромбоцитите;
- Дигитоксин, дигоксин – повишени до 50% серумни концентрации на дигитоксин и дигоксин и вероятност за проява на токсичност (гадене, повръщане, сърдечни аритмии);
- Имипрамин – токсичност от страна на имипрамин (сухота в устата, седиране)
- Литий – влошаване на маниакалното състояние или развитие на невротоксичност;
- Перорални антидиабетни средства – усилен хипогликемичен ефект, ако калциевите антагонисти се прилагат в по-високи дози от обичайните;
- Флуоксетин, флувоксамин – увеличени серумни концентрации на дилтиазем.
- Храна – когато дилтиазем се приема с храна може да се наблюдава подобрена абсорбция и повишена бионаличност с 20-30%, което води до повишени плазмени концентрации.

4.6 Бременност и кърмене

- Категория С според FDA.
- Категория С според Австралийската комисия за оценка на лекарствените средства.

Провеждани са изследвания на репродуктивността при мишки, плъхове и зайци. Съобщава се за ембрионален и фетален леталитет. В перинатални и постнатални изследвания е забелязана повишена честота на мъртви раждания. Не са провеждани добре контролирани изследвания при бременни жени. Дилтиазем не се препоръчва в периода на бременност и лактация. Преди назначаване на дилтиазем при жени в репродуктивна възраст трябва да се изключи възможността от бременност.

Дилтиазем преминава свободно в майчиното мляко и концентрацията му в него може да достигне серумните нива. Не трябва да се предписва на майки-кърмачки.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за отрицателен ефект на дилтиазем върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Ефект върху сърдечно-съдовата система

Като мощни артериоларни дилататори калциевите антагонисти могат да предизвикат предимно периферни ефекти (периферен едем, 4.9% при едно



от клиничните изследвания, затопляне и зачервяване на кожата, рефлексна тахикардия или палпитации, симптоматична хипотензия), които са дозозависими и обикновено са преходни. Дилтиазем в по-малка степен предизвиква изразени вазодилататорни ефекти в сравнение с останалите калциеви антагонисти.

Синоатриалните и атриовентрикуларните проводни функции обикновено не се нарушават, независимо че е съобщавано за брадикардия, синоатриален и атриовентрикуларен блок.

Други оплаквания от страна на сърдечно-съдовата система са редки и включват периферна исхемия, камерни екстра-систоли, усилване на стенокардната болка, синкоп и конгестивна сърдечна декомпенсация при пациенти в слединфарктно състояние с ранно намаляване на фракцията на изтласкване.

Ефект върху централната нервна система

Най-честото оплакване от страна на централната нервна система е главоболието, срещано при 4.5% до 12% от пациентите. Главоболието най-често е преходно явление и отзвучава независимо от продължаването на лечението. При 3.5% от пациентите се съобщава за замаяност, а при 2.7% - за отпадналост. Други по-рядко срещани ефекти включват сънливост, безсъние, депресираност, безпокойство, тремор и екстрапирамидни реакции.

Ефект върху храносмилателната система – безапетитие, гадене, дискомфорт в областта на епигастриума и запек са сред най-често срещаните странични ефекти (по-малко от 2%). По-малко от 1% от пациентите съобщават за диария, диспепсия, сухота в устата, повръщане и наддаване на тегло. Гингивална хиперплазия се среща по-често при пациенти над 50-годишна възраст (при 21% според едно изследване на 115 възрастни мъже). Прекъсването на лечението е довело до пълно изчезване на симптомите при всеки от съобщените случаи.

Дерматологични ефекти – приемането на дилтиазем е било свързано с появата обриви (при по-малко от 1.5%), фотосензитивни реакции, пруритус. За еритема мултиформе и ексофолиативен дерматит се съобщава рядко.

Хепатотоксичност – преходно и клинично незначително повишаване на стойностите на СГОТ, СГПТ, γГТ, ЛДХ и серумния билирубин. При пациенти с чернодробна недостатъчност да се следят чернодробните функции.

Ефект върху пикочо-половата система – за много калциеви антагонисти се съобщава, че предизвикват полиурия, често уриниране и никтурия. Съобщава се за сексуални дисфункции и при двата пола.

Очни ефекти – рядко се съобщава за нарушено зрение, диплопия, сухота в очите или проблеми с акомодацията при употреба на калциеви антагонисти.

Ефект върху костно-мускулната система – мускулни болки или крампи в различни локализации (ръка, коляно, крак, стъпало, бедро).

4.9. Предозиране

Не е известна токсичната доза за хора. Поради бързия метаболизъм серумните нива след стандартна доза дилтиазем могат да варират до десетократни разлики, ограничавайки по този начин значението на серумното ниво като критерий за определяне на предозирането. При предозиране на дилтиазем се наблюдават брадикардия, хипотензия, сърдечен блок и сърдечна декомпенсация. В случай на отравяне се препоръчва стомашна промивка с активен въглен, както и специфична терапия.



брадикардия или AV-блок II-III степен се назначава 0.6-1.0 mg атропин сулфат интравенозно. При липса на адекватен отговор у пациента много внимателно трябва да се приложи изопротеренол хидрохлорид. В случай на хипотензия се препоръчват влива-ния на течности и вазопресори. В случай на сърдечна декомпенсация се препоръчват симпатомиметици, диуретици или инотропни медикаменти.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства.

Дилтиазем е калциев антагонист, бензотиазепиново производно. Той подтиска проникването на екстрацелуларни калциев и йони през "бавните" канали, разположени в клетъчната мембрана на гладкомускулните клетки (миокард, кръвоносни съдове). Дилтиазем ускорява и излизането на калциев и йони от клетката като стимулира АТФ-зависимите калциев и калиево-натриеви помпи. Вазодилатативният ефект на дилтиазем се проявява предимно в коронарните съдове. Хемодинамичните ефекти на дилтиазем включват дозо-зависима редуция на кислородната консумация на миокарда, на сърдечната работа, на кръвното налягане и на сърдечния ритъм. Дилтиазем води и до периферна вазодилатация, понижава кръвното налягане и намалява преднатоварването. Той води до забавяне на атриовентрикуларното провеждане и има слаб инхибиторен ефект спрямо контрактилната способност на миокарда.

Дилтиазем намалява по дозо-зависим начин агрегацията на тромбоцитите. Инхибицията на тромбоцитната агрегация и следващото от това подобряване на реологичните свойства на кръвта допринасят за кардиопротективния ефект на дилтиазем.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията е почти пълна (95%) след перорален прием на дилтиазем. Максималните плазмени концентрации за различните перорални форми се достигат 3-11 часа след приема. Терапевтичните концентрации на медикамента са над 50 ng/ml. Съществуват 10-кратни вариации в плазмените нива в състояние на равновесие при различните индивиди. Дилтиазем се метаболизира още при първото преминаване през черния дроб (first pass effect) и бионаличността му е около 40% с големи вариации на плазмените нива при различните пациенти.

Разпределение

Изследвания *ин витро* показват, че дилтиазем се свързва 77% до 93% с плазмените белтъци. Белтъчното свързване е независимо от серумната концентрация на дилтиазем. Изследване на конкуритивното лигандно свързване също показва, че свързването на дилтиазем не се влияе от терапевтичните концентрации. Обемът на разпределение е 5.3 L/kg.

Метаболизъм

Дилтиазем се подлага на бърз чернодробен метаболизъм предимно чрез дезацетилиране. Основният метаболит е дезацетилдилтиазем, присъстващ в



плазмата на нива 10% до 45% от изходното съединение и притежаващ активност като вазодилататор 25% до 50% спрямо дилтиазем. Пет метаболита на дилтиазем се откриват в човешката урина. 35% от метаболитите се екскретират през урината и 65% чрез фецеса.

Екскреция

През бъбреците се екскретират 35% като само 1% до 3% са като непроменен дилтиазем, останалото са метаболити. Времето на плазмено полуелиминиране след еднократен или многократен прием варира между 2 до 11 часа, както при здрави доброволци, така и при различни групи болни. Полуживотът на дилтиазем може да се удължи при продължителна терапия, а още повече се удължава при пациенти в напреднала възраст и пациенти с чернодробни заболявания. Екскрецията чрез фецеса е 60% до 65%.

Дилтиазем се излъчва в майчиното мляко в нива, близки до тези в серума. Затова дилтиазем не се препоръчва в периода на лактацията.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Фармакодинамичните ефекти на дилтиазем са изследвани в многобройни експерименти *ин витро* и *ин vivo* върху изолирани органи, животни и хора. Всички експерименти са проведени според съвременната методология. Токсикологичните изследвания са проведени върху различни животински модели и включват изследване на остра, субхронична и хронична токсичност, както и изследване за тератогенен и ембриотоксичен, канцерогенен и мутагенен ефект.

Пероралната LD₅₀ за мишки и плъхове е съответно 415-740 mg/kg и 560-810 mg/kg. Интравенозната LD₅₀ е съответно 60 mg/kg и 38 mg/kg. Счита се, че пероралната LD₅₀ за кучета е над 50 mg/kg, а за маймуни – 360 mg/kg.

При изследванията за субхронична и хронична токсичност при кучета и плъхове високите дози на дилтиазем се свързват с увреда на черния дроб. При специални субхронични хепатотоксикологични изследвания на плъхове перорални дози от 125 mg/kg или по-високи водят до хистологични промени в черния дроб, които са обратими след прекъсване на приемите. Дози от 20 mg/kg при кучета също водят до обратими чернодробни изменения.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

АЛДИЗЕМ® таблетки	60 mg	90 mg
Magnesium stearate	4.0 mg	4.0 mg
Lactose 200 M	48.0 mg	33.0 mg
Lactose 100 M	48.0 mg	33.0 mg
Polyaethylene glycol	20.0 mg	20.0 mg
Castor oil hydrogenated	70.0 mg	70.0 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости Няма данни



- 6.3. **Срок на годност**
3 (три) години.
Д не се употребява след изтичане срока на годност.
- 6.4. **Специални условия за съхранение**
Да се съхранява под 25°C.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца!
- 6.5. **Данни за опаковката**
Тъмен стъклен флакон с 30 таблетки от 60 mg.
Тъмен стъклен флакон с 30 таблетки от 90 mg.
- 6.6. **Препоръки при употреба**
Само за перорална употреба.
7. ***Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба***

АЛКАЛОИД АД
бул. А.Македонски 12
Скопие, Р. Македония

Производител
АЛКАЛОИД АД
бул. А.Македонски 12
Скопие, Р. Македония
8. ***Първа регистрация на продукта в Р. България***
9. ***Регистрационен №***
10. ***Дата на последна редакция на текста***
Март 2004 г.

