

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

DILZEM® 25 mg PARENTERAL
Diltiazem hydrochloride

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

приложение към
разрешение за употреба № 11-7644/27.06.03г.

641/27.06.03

Марио

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dilzem 25 mg parenteral

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствени вещества

1 флакон прах за инжекционен разтвор със 175 mg суха субстанция съдържа 25 mg diltiazem hydrochloride.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Пароксизмална суправентрикуларна тахикардия
- Намаляване на камерната честота при предсърдно мъждене или трептене с бърза проводимост (освен при едновременно съществуващ WPW-синдром)

4.2. Начин и продължителност на приложение

Общи насоки за дозировка при възрастни:

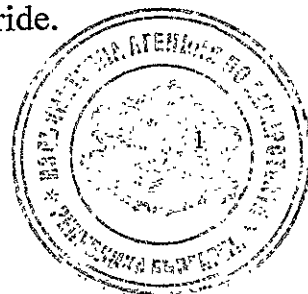
Венозно приложение

- Пароксизмална суправентрикуларна тахикардия: 0.1-0.25 mg diltiazem hydrochloride/kg т.т. бавно за 2-3 минути. При необходимост дозата може да се повтори след 30 мин.
- Предсърдно мъждене или трептене с бърза проводимост (освен при едновременно съществуващ WPW-синдром): 0,1-0,3 mg diltiazem hydrochloride/kg т.т. се инжектират бавно, за 2-3 минути. При необходимост дозата може да се повтори след 30 мин.

Ако е необходимо, за поддържане на терапевтичните ефекти при изброените индикации след венозната инжекция може да се продължи с продължителна капелна инфузия на 0,2-1 mg/min. (0,0028-0,014 mg/kg тел.тегло) diltiazem hydrochloride.

Дозата при инфузията се определя индивидуално според клиничната картина. При продължителна инфузия не трябва да се надхвърля обща дневна доза от 300 mg diltiazem hydrochloride.

Указание



При пациенти с чернодробни и/или тежки бъбречни функционални нарушения и при възрастни пациенти Dilzem 25 mg parenteral трябва да се дозира внимателно.

4.3. Противопоказания

Dilzem 25 mg parenteral не трябва да се прилага при:

- AV-блок II или III степен;
- синдром на болния синусов възел;
- SA-блок II или III степен;
- Шок;
- остър инфаркт на миокарда с усложнения (брадикардия, изразена хипотония, левокамерна сърдечна недостатъчност);
- манифестна сърдечна недостатъчност;
- предсърдно мъждене/трептене при наличие на WPW-синдром (повишен риск за камерна тахикардия);
- брадикардия (пулс в покой под 55 удара в минута);
- свръхчувствителност към diltiazem.

Едновременното венозно приложение на бета-рецепторни блокери и Dilzem 25 mg parenteral е недопустимо.

Особено грижливо лекарско наблюдение се изисква при:

- AV-блок или SA-блок I степен и вътрекамерни нарушения в проводимостта (напр. ляв или десен бедрен блок);
- хипотония (систолично кръвно налягане под 90 mm Hg);
- възрастни пациенти (удължено време на полуелиминирание);
- пациенти с чернодробна и/или тежка бъбречна недостатъчност (вж. раздел 4.2. Път и продължителност на приложение);
- едновременно перорално лечение с бета-рецепторни блокери (вж. раздел 4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Няма.

4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Трябва да се имат пред вид следните взаимодействия на лекарството.

Dilzem 25 mg parenteral усилва действието на прилаганите едновременно лекарства понижаващи артериалното налягане.



При едновременно прилагане на Dilzem 25 mg parenteral и лекарства, които действат негативно хроно-, дромо- и/или инотропно, като напр. бета-рецепторни блокери, антиаритмици или сърдечни гликозиди, действието може да се усили като: висока степен на AV-блок, намаляване на сърдечната честота, по-изразено спадане на кръвното налягане, евентуално развитие на сърдечна недостатъчност. Поради това при едновременно приложение на Dilzem 25 mg parenteral и тези лекарства, се налага грижливо наблюдение на пациента.

Особено при пациенти, които прилагат едновременно перорално лечение с бета-рецепторни блокери, трябва да се внимава за изброените адитивни ефекти, и лечението с Dilzem 25 mg parenteral да започва след критична преценка. При едновременно перорално лечение с бета-рецепторни блокери приложението на Dilzem 25 mg parenteral трябва да се извършва под ЕКГ-контрол в интензивно отделение. При това трябва да е осигурена възможност за спешно прилагане на пейс-мейкър.

Не се допуска едновременно венозно приложение на бета-рецепторни блокери и Dilzem 25 mg parenteral (вж. раздел 4.3. Противопоказания).

При едновременно спешно прилагане на Dilzem 25 mg parenteral и сърдечни гликозиди трябва да се имат пред вид адитивните ефекти върху синусовата функция и функцията на AV-възел.

При едновременно лечение с Dilzem 25 mg parenteral могат да се повишат плазмените нива на Carbamazepin, Midazolam, Triazolam, Theophyllin, Ciclosporin A, Digoxin и Digitoxin. Поради това трябва да се следи за симптоми на предозиране, евентуално да се изследват плазмените нива и ако е необходимо - да се намалят дозите на Carbamazepin, Midazolam, Triazolam, Theophyllin, Ciclosporin A, Digoxin и Digitoxin.

Едновременното приложение на Dilzem 25 mg parenteral и Cimetidin или Ranitidin може да причини покачване на плазменото ниво на diltiazem.

При едновременно приложение на Dilzem 25 mg parenteral и инхалационни анестетици в редки случаи може да настъпи хипотония или брадикардия.

Трансплантирани болни: Плазменото ниво на Cyclosporin A може да се повиши при едновременно лечение с Dilzem 25 mg parenteral. При продължително лечение с Cyclosporin A и diltiazem перорално за

поддържане на константно ниво на Cyclosporin A се налага намаляване



на неговата доза. Намаляването на дозата става индивидуално при контрол на нивото на Cyclosporin A със специфичен метод (напр. чрез моноклонални антитела).

4.6. Бременност и кърмене

Dilzem 25 mg parenteral не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене. При жени в детеродна възраст преди започване на терапия с Dilzem 25 mg parenteral трябва да се изключи възможна бременност. По време на лечението трябва да се вземат ефикасни мерки за предпазване от забременяване, тъй като опитите с животни са показали, че в поколението настъпват малформации.

Тъй като diltiazem преминава в майчиното мляко, кърменето трябва да се преустанови по време на приложение на лекарството.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Приложението на това лекарство изисква редовен лекарски контрол. Поради различни индивидуални реакции може да се ограничи способността за активно участие в движението по пътищата или за работа с машини. Това е валидно особено в началото на лечението, при смяна на лекарството или при взаимодействие с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Могат да се наблюдават нежелани лекарствени реакции като главоболие, уморяемост, световъртеж и чувство за слабост. Понякога се появяват отоци по глезените или краката и кожни алергични реакции като зачервяване на кожата, сърбеж и екзантем. В единични случаи са наблюдавани алергични реакции като erythema exsudativum multiforme, лимфаденопатия и еозинофилия.

Рядко се появяват стомашно-чревни оплаквания (гадене, повръщане, киселини, диария, обстипация).

В редки случаи се наблюдава обратимо покачване на чернодробните ензими (SGOT, SGPT, гама-GT, LDH) и на алкалната фосфатаза, като проява на остро чернодробно увреждане. Препоръчва се редовно проследяване на чернодробните показатели.

В единични случаи особено при по-големи дози и/или съответно предшестващо увреждане на сърцето се наблюдават брадикардия, нарушение във възбудимостта и проводимостта на сърцето (SA- или AV-блок), по-голямо понижаване на кръвното налягане, палпитации, синкоп и сърдечна недостатъчност.

Рядко са наблюдавани безсъние, халюцинации и депресивни разстройства.



В единични случаи се нарушава потентността.

Много рядко след продължително лечение настъпва хиперплазия на венците, която напълно изчезва след преустановяване на лечението (да се съблюдава хигиена на устната кухина).

В единични случаи настъпва хипергликемия. Това трябва да се има пред вид преди всичко при пациенти с диабет.

4.9. Предозиране

а) Прояви на интоксикация

Предозирането може да причини тежка хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, AV-блок до спиране на сърдечната дейност.

б) Лечение на интоксикацията

Не е познат специфичен антидот на diltiazem.

Жизнените показатели трябва да се мониторират, респ. коригират в условията на интензивно лечение при:

- Понижение на артериалното налягане: поставяне на пациента в легнало положение; заместване на обема; ако е показано, венозно приложение на симпатикомиметици (напр. Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin);
- Брадикардия, AV-блок II или III степен: венозно приложение на парасимпатиколитици (напр. Atropin) или симпатикомиметици (напр. Orciprenalin), ако е показано, временен пейс-мейкър;
- Прояви на сърдечна недостатъчност: рекомпенсация чрез венозно приложение на сърдечни гликозиди, диуретици, ако е показано, катехоламини (напр. Dopamin, Dobutamin);
- Спиране на сърдечната дейност: външен сърдечен масаж, изкуствено дишане, ЕКГ-контрол, евентуално пейс-мейкър или дефибрилация, ако са показани;
- Допълнителни мерки за елиминиране: продължителна мембранно-плазмена сепарация чрез плазмафереза с човешки албумин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамика

Diltiazem принадлежи към групата на калциевите антагонисти – вещества, които потискат преминаването на калция през клетъчните мембрани.

Diltiazem действа като калциев антагонист върху гладката мускулатура, особено на кръвоносните съдове. В резултат на вазодилатацията diltiazem причинява намаление на общото периферно съпротивление, чрез което се намалява следнатоварването на сърцето. Резултатът е понижение на артериалното налягане.



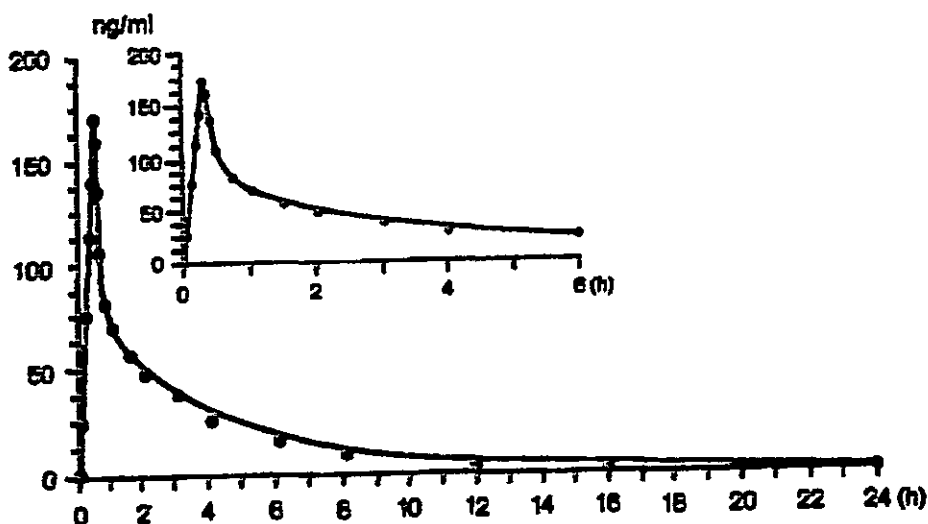
Като калциев антагонист diltiazem има изразен ефект и върху миокарда. В терапевтични дози той има директно негативно хронотропно действие така, че се потиска рефлекторното увеличаване на сърдечната честота.

Diltiazem удължава атриовентрикуларната проводимост. Спрямо работещия миокард има негативен инотропен ефект.

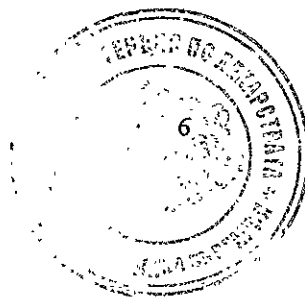
5.2. Фармакокинетични свойства

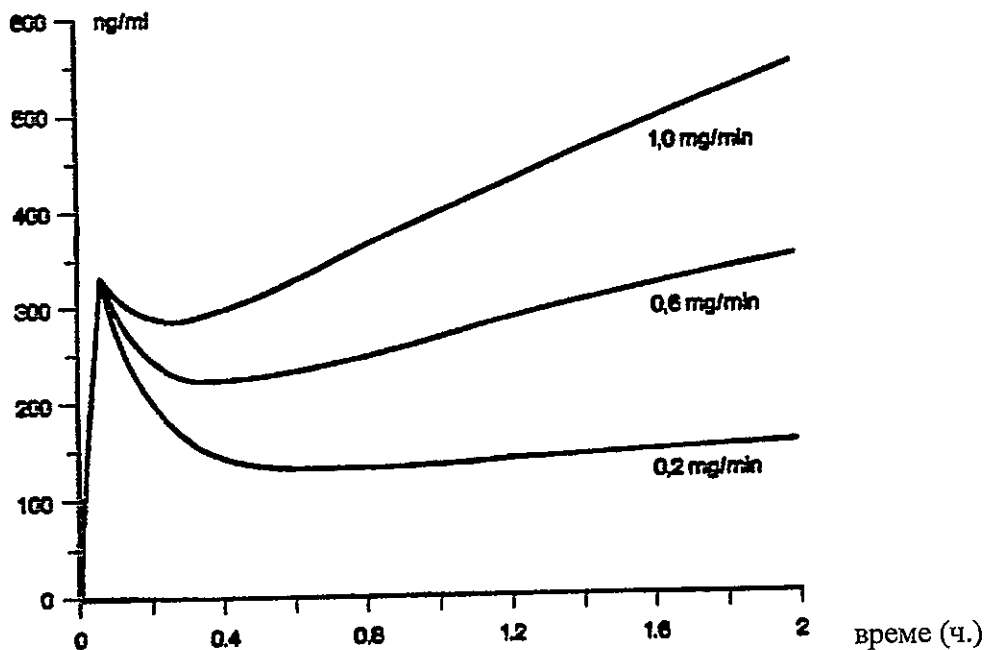
Динамиката на плазменото ниво на diltiazem може да се опише в три фази. Времето на полуелиминиране е 0,1 ч. за α -фаза, 2,1 ч. за β -фаза и 9,8 ч. за γ -фаза, при което крайната фаза на елиминиране (γ -фаза) в сравнение с β -фазата заема само малка част от площта под кривата плазмено ниво – време (AUC).

Фигури 1-3 дават примери за криви на плазменото ниво на diltiazem след болус инжекция, респ. болус инжекция и последваща продължителна инфузия с различна скорост на инфузия.

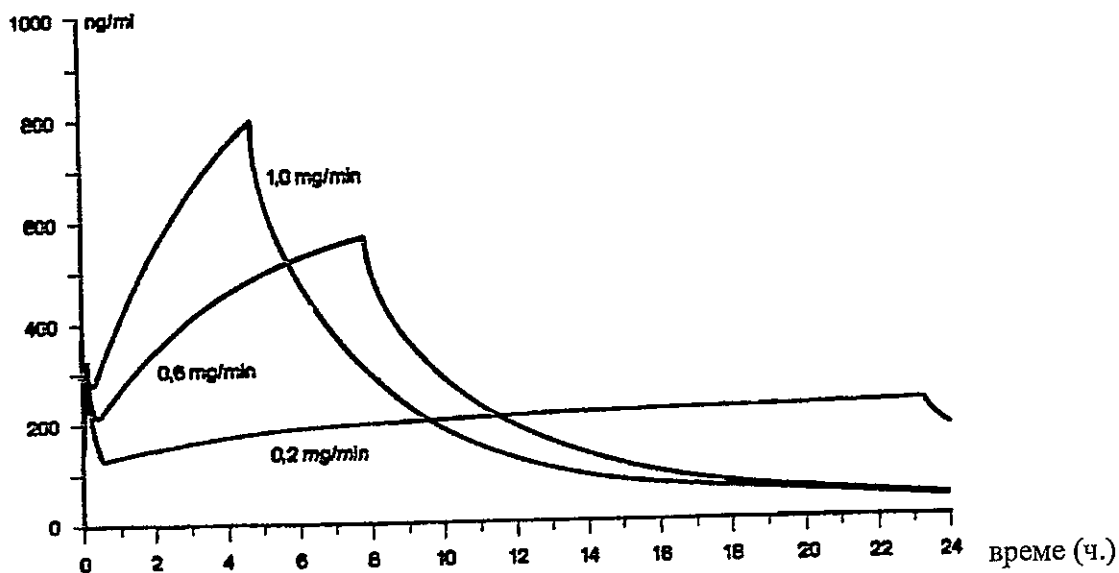


Фиг. 1. Плазмено ниво на diltiazem след инфузия на 20 mg diltiazem за 20 мин.





Фиг. 2. Крива на плазменото ниво на diltiazem (0-2 часа). Инжекция с 0,3 mg diltiazem hydrochloride/kg т.т. за 3 минути, последваща инфузия с 0,2; 0,6 или 1 mg/мин. (0,0028; 0,0085 или 0,014 mg/kg/мин.)



Фиг. 3. Крива на плазменото ниво на diltiazem (0-24 часа). Инжекция с 0,3 mg diltiazem hydrochloride/ kg т.т. за 3 минути, последваща инфузия с 0,2; 0,6 или 1 mg/мин. (0,0028; 0,0085 или 0,014 mg/kg/мин.). Инфузията завършва при обща доза 300 mg.



Обемът на разпределение е около 5,0 l/kg тел.тегло. В 70-85% diltiazem се свързва с човешките серумни протеини, при което 35-40% са свързани с албумин. Белтъчното свързване не се повлиява от присъствието на други лекарства в терапевтични концентрации.

За diltiazem, който се метаболизира почти напълно в черния дроб, са установени следните пътища на биотрансформация: дезацетилиране до първичен метаболит I; оксидативно O- и N-деметиране; конюгиране на фенолните метаболити.

В сравнение с непроменената субстанция първичните метаболити N-desmethyldiltiazem и desacyldiltiazem имат по-слабо фармакологично действие около 20%, респ. 25-50% от действието на diltiazem. Следващите метаболити са фармакологично неактивни. При чернодробни функционални нарушения метаболизирането е забавено.

Diltiazem се излъчва през бъбреците в около 35% под формата на метаболити и в 2-4% в непроменена форма, а в 60% — с фекалиите.

Времето на полуелиминиране на diltiazem може да бъде удължено при по-възрастни пациенти и при чернодробни нарушения.

При многократно приложение diltiazem и метаболитът desacyldiltiazem кумулират в малка степен в плазмата.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Изследвания за остра токсичност са проведени при различни видове животни. Пероралната LD₅₀ е между 100 и 740 mg diltiazem/kg т.т., венозната LD₅₀ — между 20 и 60 mg diltiazem/kg т.т., интраперитонеалната LD₅₀ — между 140 и 200 mg diltiazem kg/т.т., подкожната LD₅₀ — между 260 и 550 mg diltiazem kg/т.т.

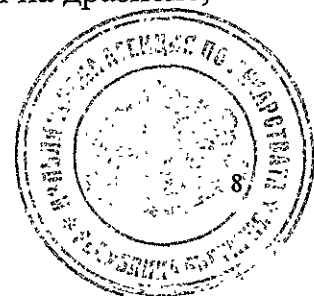
Хронична токсичност

Изследвания на хроничната токсичност върху различни животински видове при екстремно висока доза на diltiazem сочат чернодробна и бъбречна дегенерация, както и миокардна дегенерация, които са частично обратими.

Наблюдава се преходно покачване на трансаминазите и алкалната фосфатаза. При кучета са настъпвали аритмии и брадикардия.

При изпитване на субхроничната венозна токсичност при плъхове (3, 6 и 18 mg/kg дневно за 4 седмици) и кучета (1, 3 и 9 mg/kg дневно за 4 седмици) не са наблюдавани локални прояви на дразнене, причинени от лекарството.

Туморогенен и мутагенен потенциал



Дълготрайни проучвания при животни не дават сведения за туморогенно действие.

Мутагенното действие на diltiazem е недостатъчно изследвано.

Проведените до сега тестове са негативни.

Репродуктивна токсичност

При мишки и плъхове след перорално прилагане на много високи дози (200 и 400 mg/kg) е установен повишен фетален леталитет. В единични случаи са наблюдавани аномалии в скелета. При интраперитонеално приложение при мишки и зайци в дози 12,5-25 mg/kg и при плъхове в доза 80 mg/kg са установяват ембриолеталитет и малформации на гръбнака и крайниците. Фертилитетът не е повлиян от diltiazem.

Няма сведения за безопасността на приложение при бременни и кърмачки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества:

Суша субстанция (инжекционен флакон)

Mannitol

Разтворител (ампула)

5 ml вода за инъекции

6.2. Несъвместимости

Разтвори с изотоничен разтвор на NaCl, фруктоза, глюкоза, рингер-лактат и плазмазаместители са физично и химично стабилни в продължение на 24 часа. При стойности на рН над 7 настъпва утаяване на diltiazem-базата.

Разтворът на Dilzem 25 mg parenteral с готовия за приложение Euro-Collins-разтвор е физично и химично стабилен при +4⁰С в продължение на най-малко 6 часа. Неразредените електролитни разтвори и Dilzem 25 mg parenteral са несъвместими при директно смесване. Настъпва утаяване на diltiazem-базата. Поради това Dilzem parenteral може да се добавя само към готовия за приложение Euro-Collins разтвор. Спринцовката, ползвана за приложение на Euro-Collins разтвор, не трябва да се използва за инжектиране или изтегляне на Dilzem 25 mg parenteral.

6.3. Срок на годност

Прах за инжекционен разтвор (флакон)

Dilzem 25 mg parenteral може да се съхранява 4 години преди отваряне на флакона.

Разтворител (ампула)



Може да се съхранява 5 години преди отваряне на ампулата.

Трябва да се използват само прясно приготвени разтвори.

Готовите за употреба разтвори, респ. смеси с инфузионни разтвори са химично и физично стабилни при стайна температура (под +25⁰С) до 24 часа след приготвянето им. Сместа с Euro-Collins разтвор трябва да се приготвя не повече от 6 часа преди употребата и да се съхранява на студено (+4⁰С).

6.4. Специални условия за съхранение

Готовата за употреба смес с Euro-Collins разтвор може да се съхранява преди употреба максимално 6 часа при +4⁰С.

6.5. Произход и съдържание на опаковката

Прах за инжекционен разтвор във флакон от прозрачно стъкло

Бургундско-червена запушалка от chlorobutyl гума PH 701/40OW

Разтворител за инжекционен разтвор в ампула от прозрачно

стъкло

6.6. Указания за употреба/приложение

Сърдечно-съдови показания

Разтворителят се изтегля със стерилна спринцовка и се инжектира във флакона. Субстанцията се размесва чрез разклащане. Непосредствено преди приложението приготвеният бистър разтвор или се инжектира, или се разрежда със съответните инфузионни разтвори (изотоничен разтвор на NaCl, фруктоза, глюкоза, рингер-лактат, плазмазаместител) за инфузия.

В зависимост от указанията за дозировка готовият за употреба разтвор се инжектира венозно като болус бавно за 2-3 минути или се аплицира като продължителна инфузия.

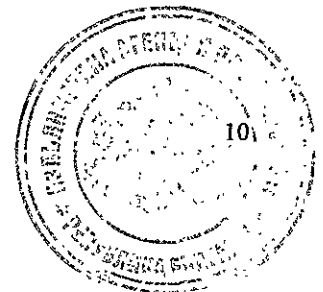
Dilzem 25 mg parenteral се ползва за остро лечение. В зависимост от клиничната картина при пациента лечението може да трае повече дни.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer HCP Corporation
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755
USA

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ



10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА
Март 2003

