

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20040180/81
Разрешение №	
BG/MA/MP	63394-J / 30-08-2023
Одобрение №	/

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АЛДИЗЕМ 60 mg таблетки с удължено освобождаване
ALDIZEM 60 mg prolonged-release tablets

АЛДИЗЕМ 90 mg таблетки с удължено освобождаване
ALDIZEM 90 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Алдизем 60 mg таблетки с удължено освобождаване
Всяка таблетка съдържа 60 mg дилтиаземов хидрохлорид.

Алдизем 90 mg таблетки с удължено освобождаване
Всяка таблетка съдържа 90 mg дилтиаземов хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

* Таблетка с удължено освобождаване

Алдизем 60 mg таблетките с удължено освобождаване са бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с делителна черта от едната страна.

Алдизем 90 mg таблетките с удължено освобождаване са бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Алдизем е показан за:

1. Лечение на стенокардия:

- стабилна стенокардия при усилие;
- вазоспастична стенокардия (вариантна ангина на Prinzmetal)
- нестабилна стенокардия в това число след инфаркт на миокарда



2. Лечение на артериална хипертония.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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.

Таблетки АЛДИЗЕМ 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.

Таблетки АЛДИЗЕМ 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.

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

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти не е установена, поради което дилтиазем не се препоръчва за приложение при деца.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към други калциеви антагонисти.

Хипотония (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.

Едновременно приложение с дантролен (инфузия) – риск от камерно мъждене (виж. т. 4.5).

Комбинация с ивабрадин (вж. т. 4.5).

Едновременна употреба с ломитапид (вж. точка 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Необходимо е внимателно наблюдение при пациенти с намалена функция на лявата камера, брадикардия (риск от екзацербация) или с AV блок 1-ва степен или удължен PR интервал, открит на електрокардиограмата (риск от екзацербация и рядко от пълен блок).

Съобщени са случаи на остра бъбречна недостатъчност вследствие на намалена бъбречна перфузия при пациенти със съществуващо сърдечно заболяване, особено намалена левокамерна функция, тежка брадикардия или тежка хипотония. Препоръчва се внимателно проследяване на бъбречната функция.

Понижаването на кръвното налягане, свързано с терапията с дилтиазем може в единични случаи да доведе до симптоматична хипотония. 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.

При обща анестезия е необходимо анестезиологът да бъде информиран за приемането на дилтиазем. Калциевите блокери могат да засилят, свързаното с анестезията потискане на сърдечните контрактилитет, проводимост и автоматизъм.

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 установена.

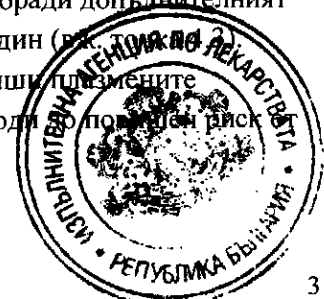
Важна информация относно някои от съставките на Алдизем

Алдизем съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Отбелязани са клинично значими взаимодействия на дилтиазем със следните медикаменти:

- бета-адренергични блокери – хипотония, лявокамерна декомпенсация и нарушение в 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;
- ивабрадин- съпътстваща употреба с ивабрадин е противопоказана поради допълнителният понижаващ сърдечната честота ефект на дилтиазем спрямо ивабрадин (вж. точка 4.3);
- ломитапид - дилтиазем (умерен CYP3A4 инхибитор) може да повиши плазмените концентрации на ломитапид чрез инхибиране на CYP3A4, което води до повишен риск от покачване на чернодробните ензими (вж. точка 4.3).



- 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);
- теофилин – повишени нива на теофилин;
- циметидин и други H₂ – блокери – повишена серумна концентрация на дилтиазем и възможна проява на кардиоваскуларна токсичност (промяна в чернодробния метаболизъм на дилтиазем);
- протеазни инхибитори (ритонавир, атазанавир) – повишени плазмени нива на тези лекарства поради инхибиране на CYP3D4 от дилтиазем и риск от нежелани реакции (напр. мускулни нарушения).

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;
- когато дилтиазем се приема с храна може да се наблюдава подобрена абсорбция и повишена бионаличност с 20-30%, което води до повишени плазмени концентрации;
- не се препоръчва едновременен прием с алкохол – адитивен вазодилаторен ефект.
- Индуктори на CYP3D4 (рифампицин, фенитоин, фенобарбитал) – понижаване на плазмените нива на дилтиазем при едновременно приложение;
- Наблюдават се летални камерни фибрилации при животни при едновременното приложение на калциеви антагонисти и дантролен (инфузия). Поради потенциален риск едновременното приложение е противопоказно.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Провеждани са изследвания на репродуктивността при мишки, плъхове и зайци. Съобщава се за ембрионален и фетален леталитет. В перинатални и постнатални изследвания е забелязан повишен риск от 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.

Кърмене

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. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Алдизем не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Дилтиазем може да причини замайване и сънливост, което може да наруши способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Възможните нежелани лекарствени реакции, за които е съобщавано, са класифицирани съгласно MedDRA системно-органична класификация.

Нарушения на нервната 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 нечести нежелани реакции включват сънливост, безсъние, депресираност, безпокойство, тремор и екстрапирамидни реакции.

Нарушения на окото

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

Сърдечни и съдови нарушения

Като мощни артериоларни дилататори калциевите антагонисти могат да предизвикат предимно периферни ефекти (периферен едем у 4.9% при едно от клиничните изследвания, затопляне и зачервяване на кожата, рефлексна тахикардия или палпитации, симптоматична хипотония), които са дозо-зависими и обикновено са преходни. Дилтиазем в по-малка степен предизвиква изразени вазодилаторни ефекти в сравнение с останалите калциеви антагонисти.

Синоатриалните и атриовентрикуларните проводни функции обикновено не се нарушават, независимо, че има нечести съобщения 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.

Стомашно-чревни нарушения

Безапетитие, гадене, дискомфорт в областта на епигастриума и запек са сред най-често срещаните нежелани реакции (по-малко от 2%). По-малко от 1% от пациентите съобщават за диария, диспепсия, сухота в устата, повръщане и наддаване на тегло. Гингивална хиперплазия е много рядка нежелана реакция, по-често се среща при пациенти над 50-годишна възраст (при 21% според едно изследване на 115 мъже в старческа възраст). Прекъсването на лечението е довело до пълно изчезване на симптомите при всеки от съобщените случаи.

Хепато-билиарни нарушения



Нечести - преходно и клинично незначително повишаване на стойностите на СГОТ, СГПТ, γ ГТ, ЛДХ и серумния билирубин. При пациенти с чернодробна недостатъчност да се следят чернодробните функции.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Приемането на дилтиазем е било свързано с появата на обриви (при по-малко от 1.5%), фотосензитивни реакции, пруритус. За еритема мултиформе и ексфолиативен дерматит се съобщава рядко. Случаи на лупус-подобен синдром са докладвани при употреба на дилтиазем (с неизвестна честота).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки - мускулни болки или крампи в различни локализации (ръка, коляно, крак, стъпало, бедро).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

За много калциеви антагонисти се съобщава, че предизвикват полиурия, често уриниране и никтурия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести - съобщава се за сексуални дисфункции и при двата пола. Изолирани съобщения – гинекомастия.

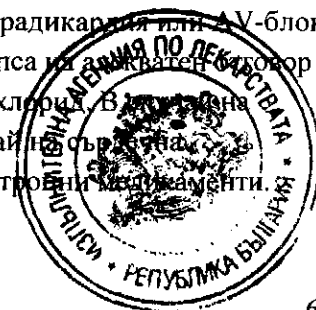
Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

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. Клиничните ефекти от остро предозиране могат да включват изразена хипотония, водеща до колапс и остро бъбречно увреждане, синусова брадикардия със или без изоритмична дисоциация, синусов арест, нарушения на атриовентрикуларната проводимост и сърдечен арест. В случай на отравяне се препоръчва стомашна промивка с активен въглен, както и специфична терапия. В случай на брадикардия или АУ-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 вливания на течности и вазопресори. В случай на сърдечна декомпенсация се препоръчват симпатикомиметици, диуретици или инотропни медикаменти.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Сърдечно-съдова система; Калциеви антагонисти; Селективни калциеви антагонисти с пряко действие върху сърцето; Бензотиазепинови производни; дилтиазем

АТС код: C08DB01

Механизъм на действие

Дилтиазем е калциев антагонист, бензотиазепиново производно. Той подтиква проникването на екстрацелуларни калциеви йони през "бавните" канали, разположени в клетъчната мембрана на гладкомускулните клетки (миокард, кръвоносни съдове). Дилтиазем ускорява и излизането на калциеви йони от клетката като стимулира АТФ-зависимите калциеви и калиево-натриеви помпи.

Фармакодинамични ефекти

Вазодилатативният ефект на дилтиазем се проявява предимно в коронарните съдове.

Хемодинамичните ефекти на дилтиазем включват дозо-зависима редукция на кислородната консумация на миокарда, на сърдечната работа, на кръвното налягане и на сърдечния ритъм.

Клинична ефикасност и безопасност

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.

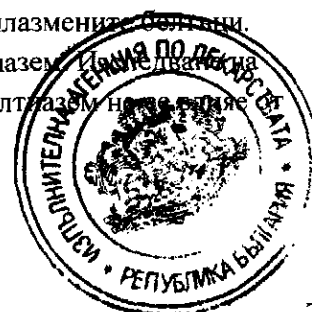
5.2. Фармакокинетични свойства

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*), което води до абсолютна бионаличност около 40% с големи вариации на плазмените нива при различните пациенти.

Разпределение

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



Биотрансформация 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 коронарен 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.

Елиминиране През бъбреците се екскретират 35% като само 1% до 3% са като непроменен дилтиазем, останалото са метаболити. Плазменият елиминационен полуживот 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 хронично чернодробно заболяване. 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

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Фармакодинамичните ефекти на дилтиазем са изследвани в многобройни експерименти *in vitro* и *in 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

Магнезиев стеарат;
Лактоза монохидрат;
Макрогол 6000;



Рициново масло, хидрогенирано.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 (три) години.

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

АЛДИЗЕМ 60 mg таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки в PVC/Al блистер опаковка /3 блистера по 10 таблетки/, поставени в картонена кутия.

АЛДИЗЕМ 90 mg таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки в PVC/Al блистер опаковка /3 блистера по 10 таблетки/, поставени в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Алкалоид" ЕООД
бул. "Никола Й. Вапцаров" № 51-А , ет. 4,
гр. София 1407, България
тел. +359 2 80 81 081
имейл: office@alkaloid.bg

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

АЛДИЗЕМ 60 mg таблетки с удължено освобождаване
АЛДИЗЕМ 90 mg таблетки с удължено освобождаване

№ 20040180
№ 20040181



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26.04.2004

Дата на последно подновяване: 15.10.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2023

