

Version 7.2, 10/2006
corr. 06/2007

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DILTIAZEM SOPHARMA 60 mg tablets
ДИЛТИАЗЕМ СОФАРМА 60 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-4307</u> , <u>26.02.09</u>
Одобрено: <u>30/27.01.09</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа активно вещество дилтиаземов хидрохлорид (diltiazem hydrochloride) 60 mg.
Помощни вещества: лактоза монохидрат и др.
За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Плоски бели таблетки, без мирис, с правилна кръгла форма, двустранна фасета с делителна черта, диаметър 10 mm. Таблетките могат да се разделят на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Лечение на:

- стабилна стенокардия;
- вазоспастична стенокардия;
- артериална хипертония – самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни лекарствени продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата е индивидуална, в зависимост от тежестта на заболяването и трябва внимателно да бъде титрирана за всеки пациент.

Таблетките се приемат перорално преди хранене.

Възрастни

За лечение на стабилна стенокардия и вазоспастична стенокардия

Обичайната начална доза е 30 mg (1/2 таблетка) 4 пъти дневно. Дневната доза може постепенно да се повишава през 1-2 дни до постигане на оптимален терапевтичен ефект. Денонощната доза е различна при отделните пациенти и варира от 180 до 240 mg, разпределена в 3-4 приема. Максималната денонощна доза е 360 mg, разпределена в 3-4 приема.

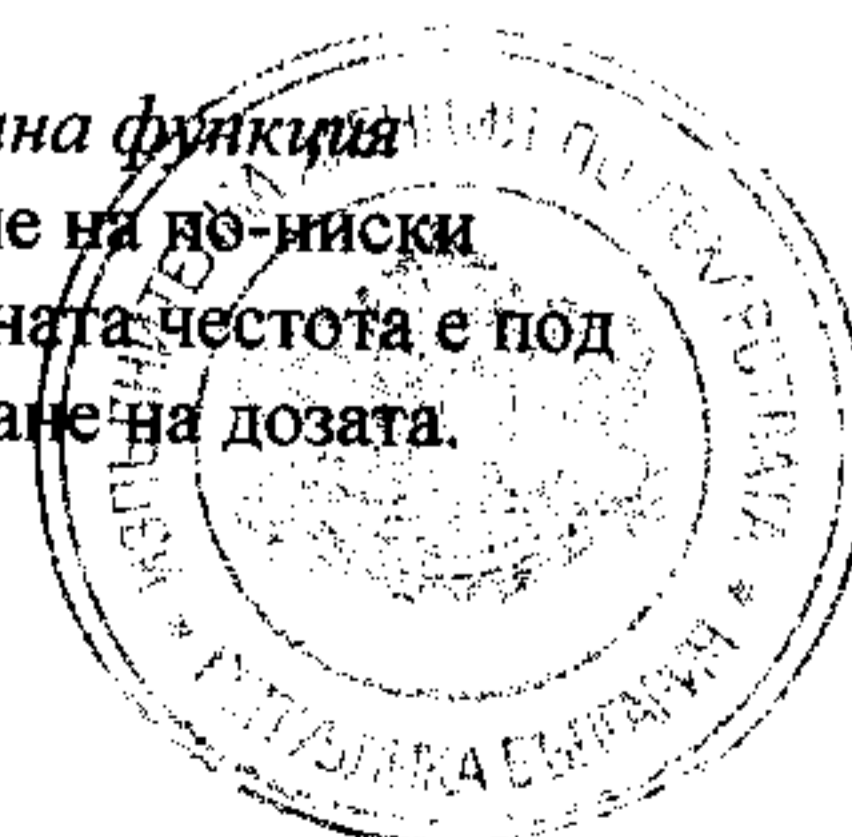
Артериална хипертония

Обичайната начална доза е 30 mg 3 пъти дневно. Дневната доза може постепенно да се повишава през 1-2 дни до постигане на оптимален терапевтичен ефект. Максималната денонощна доза е 360 mg, разпределена в 3-4 приема.

Други категории пациенти

Пациенти над 65-годишна възраст, пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция

При такива пациенти е необходимо по-бавно повишаване на дозата и установяване на по-ниски поддържащи дози. Не трябва да се предприема повишаване на дозата, ако сърдечната честота е под 50 удара/минута. В такива случаи е уместно прекратяване на приема или намаляване на дозата.

Деца

Ефикасността и безопасността при деца не е доказана, поради което не се препоръчва употребата му в тази възрастова група.

4.3 Противопоказания

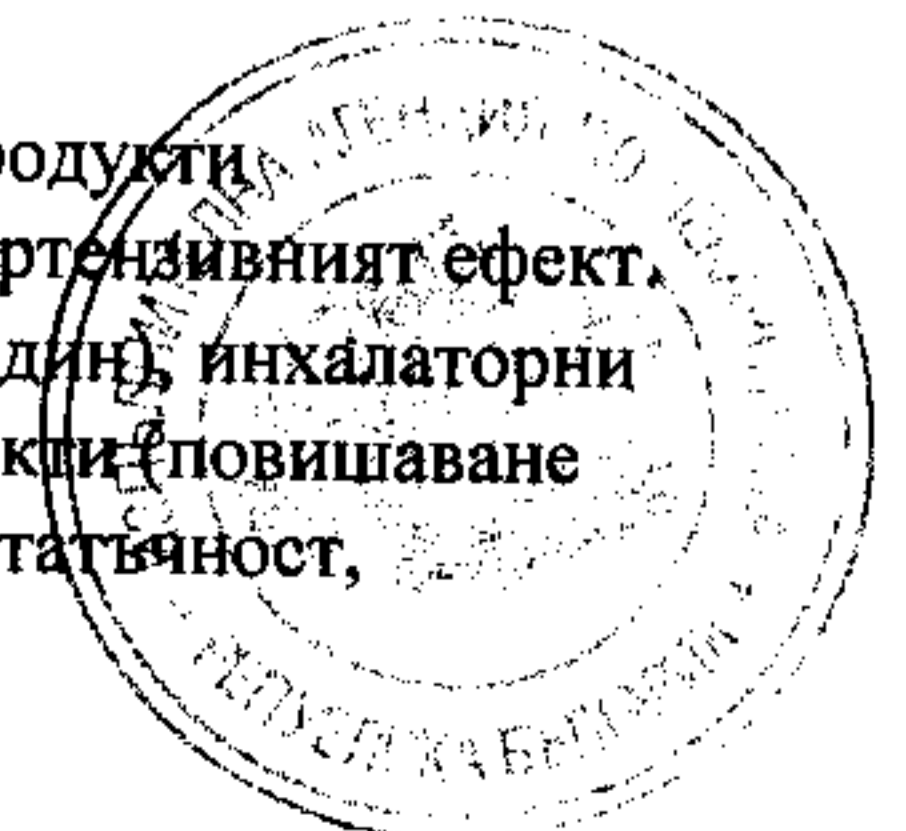
- Свръхчувствителност към активното или помощните вещества;
- Застойна сърдечна недостатъчност;
- Синдром на болния синусов възел (с изключение на пациенти с функциониращ кардиостимулатор);
- SA-блок, AV-блок II или III степен (с изключение на пациенти с функциониращ кардиостимулатор);
- Хипотония (сistolно налягане < 90 mm Hg) или кардиогенен шок;
- Изразена брадикардия (пулс под 50 удара/min);
- Остър миокарден инфаркт;
- Бременност и периода на кърмене;
- Едновременна употреба с dantrolene (инфузия) виж т.4.5.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Дилтиазем трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с понижена левокамерна функция, брадикардия (риск от задълбочаване), както и при пациенти с AV и SA-блок I степен.
- При започване на лечение с дилтиазем, особено в началото понижаването на артериалното налягане в единични случаи може да доведе до симптоматична хипотония, поради което е необходимо редовното му контролиране.
- По време на лечение с дилтиазем е необходимо периодично проследяване на функционалните чернодробни показатели, поради съществуващия риск от транзиторно повишаване на трансаминазите, алкалната фосфатаза и билирубин.
- Особено внимание и преценка на терапията се изисква при пациенти с умерена до клинично изразена сърдечна недостатъчност или на терапия с бета-блокери.
- Дилтиазем интензивно се метаболизира в черния дроб и се екскретира чрез бъбреците и жлъчката, поради което е необходимо да се прилага с особено внимание при пациенти в напреднала възраст и пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция.
- При обща анестезия е необходимо анестезиологът да бъде информиран, че пациента провежда лечение с дилтиазем. Потискането на сърдечния контрактилитет, проводимост и автоматизъм, както и вазодилатацията, свързани с анестезията, могат да бъдат засилени от блокери на калциевите канали.
- Прекратяването на лечението с дилтиазем е необходимо да става постепенно поради риск от провокиране на ангинозна симптоматика.
- Кожни реакции, възникнали по време на лечение с дилтиазем, могат да прераснат в еритема мултиформе или ексфолиативен дерматит. При персистиране на кожни реакции лечението трябва да се прекрати.
- Лекарственият продукт съдържа помощно вещество лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат лекарството.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- При едновременно приложение на дилтиазем и други антихипертензивни продукти (вазодилататори, ACE-инхибитори, диуретици, бета-блокери) се засилва антихипертензивният ефект.
- Приложението на дилтиазем едновременно с антиаритмични средства (хинидин), инхалаторни анестетици, бета-блокери води до взаимно потенциране на сърдечно-съдовите ефекти (повишаване степента на AV-блок, понижаване на сърдечната честота, поява на сърдечна недостатъчност,



хипотония). Едновременното приложение на дилтиазем с перорални бета-блокери и антиаритмични средства изисква по-често клинично и ЕКГ проследяване.

- Интравенозното прилагане на бета-блокери трябва да се прекъсне по време на лечение с дилтиазем.
 - Дилтиазем може да повиши серумното ниво на дигоксин при едновременна употреба, което от своя страна може да доведе до дигиталисова интоксикация. Поради това, при едновременно приложение на дилтиазем и дигоксин е необходимо мониториране на плазмените концентрации на дигоксин и при необходимост корекция на дозировката му.
 - Дилтиазем може да повиши плазмените концентрации на карбамазепин при едновременното им приложение и съответно да доведе до появата на такива нежелани реакции като диплопия, главоболие, атаксия или замаяване.
 - При едновременно приложение с литий има риск от повишаване на невротоксичността на лития.
 - Дилтиазем може да потенцира действието на недеполяризиращите и деполаризиращите нервно-мускулни блокери върху нервно-мускулното предаване.
- Дилтиазем основно се метаболизира в черния дроб от изоформата CYP3A4 на цитохром P450 и може да взаимодейства с голям брой лекарства, които се метаболлизират от същите ензими и изоензими.
- При едновременно приложение на дилтиазем и H₂-рецепторни антагонисти (циметидин, ранитидин) се повишават плазмените нива на дилтиазем.
 - Индуктори на изоформата 3A4 на цитохром P450 като фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, понижават плазмените нива на дилтиазем и намаляват действието му при едновременното им приложение.
 - При едновременно приложение на дилтиазем с лекарствени продукти, субстрати на изоформата 3A4 на цитохром P450, като антиаритмични (напр. амиодарон), мидазолам, циклоспорин, теофилин, празозин, се повишават плазмените нива на тези продукти.
 - Едновременното приложение на дилтиазем и статини (напр. ловастатин, симвастатин и аторвастатин) крие риск от повишаване на креатинкиназата, поява на миопатия и рабдомиолиза.
 - Наблюдавани са летални камерни фибрилации при животни при едновременно приложение на калциеви антагонисти и dantrolene (инфузия), поради което едновременното им прилагане е противопоказано.

4.6 Бременност и кърмене

Поради липса на адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени употребата на дилтиазем по време на бременност е противопоказана.

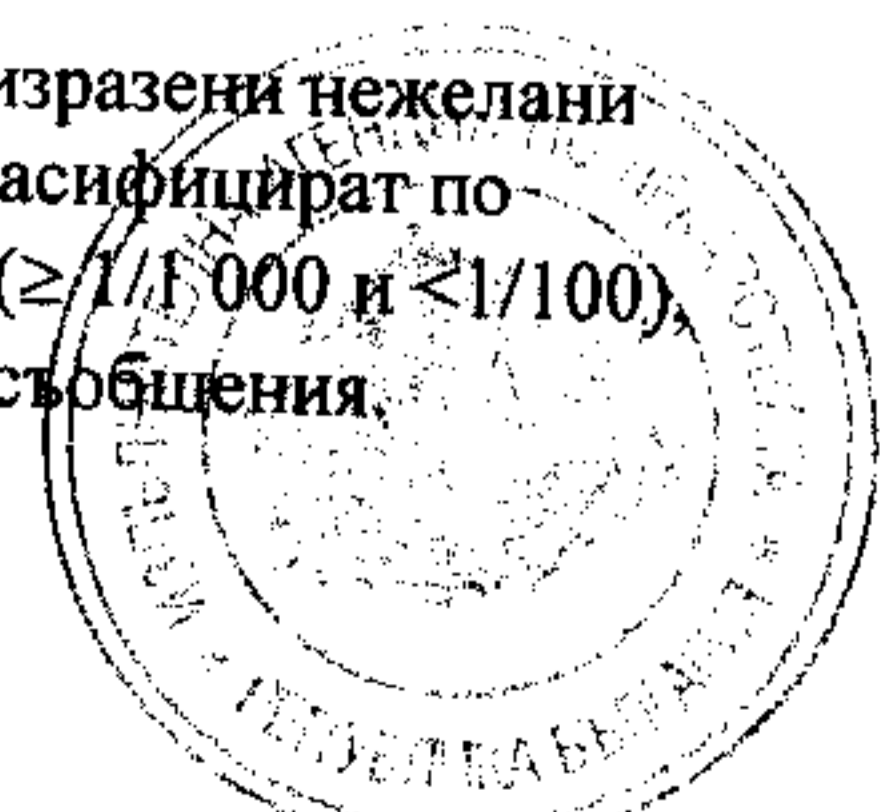
Екскретира се в майчината кърма, поради което при необходимост от лечение на кърмещи жени кърменето трябва да се прекрати.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В зависимост от индивидуалния отговор, Дилтиазем Софарма може да забави реакциите до степен да наруши способността за шофиране, управление на машини или работа при опасни условия. Това важи особено за началото на лечението и при повишаване на дозата.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Дилтиазем се характеризира с много добра поносимост и предизвиква по-слабо изразени нежелани реакции в сравнение с другите калциеви антагонисти. Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$), включително единични съобщения. Възможните нежелани реакции при приложение на дилтиазем са следните:



Сърдечни нарушения: нечести – AV-блок I степен, AV-блок II-III степен, брадикардия, бедрен блок, тахикардия, развитие на сърдечна недостатъчност или обостряне на съществуваща, ЕКГ промени; много редки – синусов арест с асистолия.

Нарушения на кръвта и лимфната система: много редки - левкопения, тромбоцитопения, удължаване на времето на кръвене, хемолитична анемия.

Нарушения на нервната система: чести – главоболие, световъртеж или замайване, нечести – безсъние, сънливост, парестезия, невропатия, тремор; много редки – екстрапирамидни симптоми (синдром на *Parkinson*, хореоатетоза, дистонични синдроми). Тези нежелани реакции изчезват след прекратяване на лечението.

Нарушения на очите: много редки – очно дразнене, нарушения в зрението.

Нарушения на ухото и лабиринта: нечести – шум в ушите.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: нечести – назална конгестия, задух.

Стомашно-чревни нарушения: много чести – гадене; нечести – сухота в устата, безапетитие, повръщане, диспептични нарушения, диария, запек; много редки – гингивална хиперплазия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: чести – еритема, сърбеж, уртикария; редки – пурпура; много редки – ангионевротичен оток, фотодерматит, алоpecia, еритема мултиформе (вкл. *Stevens-Johnson* синдром, токсична епидермална некролиза).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: редки – артралгия, миалгия, мускулни крампи.

Нарушения на метаболизма: нечести – намален глюкозен толеранс, наддаване на тегло, хиперурикемия.

Съдови нарушения: чести – периферен оток, зачервяване на кожата, чувство за топлина; нечести - хипотония, синкоп.

Хепато-билиарни нарушения: нечести – обратимо повишаване на ASAT, ALAT, LDH, CPK.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: нечести – еректилна дисфункция; изолирани съобщения – гинекомастия.

Психични нарушения: чести – умора, отпадналост, безпокойство; нечести - халюцинации, депресивни състояния.

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране: високостепенна хипотония и брадикардия, AV-блок, вкл. асистолия.

Симптоми, свързани с хипоперфузия: метаболитна ацидоза, хипергликемия, хиперкалиемия, нарушения на бъбречната функция, гадене, повръщане, функционални нарушения от страна на централната нервна система, гърчове.

Лечение: мерки за бързо елиминиране на нерезорбираното количество от лекарството (стомашна промивка, активиран въглен, осмотични очистителни), водно-солеви разтвори. Симптоматично лечение на отделните прояви на предозиране. Хемодиализата няма ефект, тъй като дилтиазем не се диализира. Показани са хемофилтрация и плазмафереза (инхибиторите на калциевите канали се свързват в значителна степен с плазмените протеини). Стандартните интензивни мерки за реанимация включват екстраторакален сърдечен масаж, вентилация, дефибрилация и пейсмейкърна терапия. Специфичен антидот е калцият, който се въвежда интравенозно като калциев глюконат в доза 10-20 ml 10% р-р и се повтаря при нужда или като продължителна капкова инфузия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Калциеви антагонисти, АТС код: C08DB01

Дилтиазем е високоспецифичен синтетичен нехидроксипиридинов калциев антагонист. Механизмът на неговото действие е свързан основно с блокирането на навлизането на йоните на калция през



волтаж-зависимите калциеви канали от L-тип в клетките. Основните фармакологични ефекти на дилтиазем са свързани с неговата способност да въздейства върху навлизането на йоните на калций директно в кардиомиоцитите, гладкомускулните клетки, проводните и контрактилните клетки на миокарда. Намалява спонтанната активност на синусовия възел, удължава проводимостта и ефективния рефрактерен период на AV-възела. Притежава изразен антиаритмичен ефект и за разлика от други специфични калциеви антагонисти проявява минимално отрицателно инотропно действие. Продуктът предизвиква понижение на съкратимостта на съдовата гладка мускулатура; подобрява клетъчния метаболизъм в миокарда, субендокардната перфузия чрез вазодилатация на коронарните артерии; понижава повишения тонус на периферните съдове и намалява следнатоварването на сърцето, а в по-малка степен понижава и преднатоварването. Кардиопротективните ефекти на дилтиазем включват и потискане на тромбоцитната агрегация, водещо до понижаване на степента на исхемичните поражения на миокарда при ИБС. Не предизвиква рефлекторна тахикардия. Продуктът може да доведе при продължително лечение и до частично обратно развитие на левокамерната хипертрофия при пациенти с артериална хипертония.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Дилтиазем се резорбира бързо и пълно в гастроинтестиналния тракт (до 90% от приетата доза). Поради наличието на изразен „*first pass effect*” системната бионаличност на дилтиазем е около 40%. Пикова плазмена концентрация се достига от 2 до 4 часа след прием на еднократна доза. Средните плазмени концентрации при пациенти в напреднала възраст, пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция са по-високи.

Разпределение

Свързва се до 70-80% с плазмените протеини, като има афинитет към алфа-киселинния глюкопротеин. Екскретира се в кърмата.

Метаболизъм

Метаболизира се основно в черния дроб от цитохром P450 3A4. Основен метаболит е дездиацетилдилтиазем, който се установява в нива от 25–50% от тези на активното вещество.

Елиминиране

Времето на полуживот е около 3-5 часа. Дилтиазем се екскретира под формата на метаболити чрез жлъчката и урината. Около 2-4% се елиминира чрез бъбреците в непроменен вид. Дилтиазем и неговите метаболити се диализират незначително.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност LD₅₀ на дилтиазем при перорално приложение върху плъхове е 1187,5 mg/kg т.м., а при мишки е 625 mg/kg т.м. При проведени репродуктивни проучвания върху опитни животни прилагането на високи дози дилтиазем са предизвикали ембрио и фетална смъртност. Има съобщения за поява на скелетни аномалии при такива дози. При проведено 24-месечно изследване с дилтиазем върху плъхове не се откриват данни за карциногенен ефект на продукта. Не е установена мутагенност при тестирането му със стандартни методи *in vivo* и *in vitro*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат, хипромелоза, микрокристална целулоза (тип 101), глицеролов дибехенат, магнезиев стеарат; силициев диоксид, колоиден безводен.

6.2 Несъвместимости



Не са установени.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

По 10 таблетки в блистер от трипластно PVC/PE/PVdC/алуминиево фолио; по 5 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20030734/15.12.2003

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

15.12.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2009

