

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дилтиазем Софарма 60 mg таблетки
Diltiazem Sopharma 60 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20030737
Разрешение №	62595, 31-05-2023
VG/MA/MP	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа активно вещество дилтиаземов хидрохлорид (*diltiazem hydrochloride*) 60 mg.

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте 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.

Дозировка

Възрастни

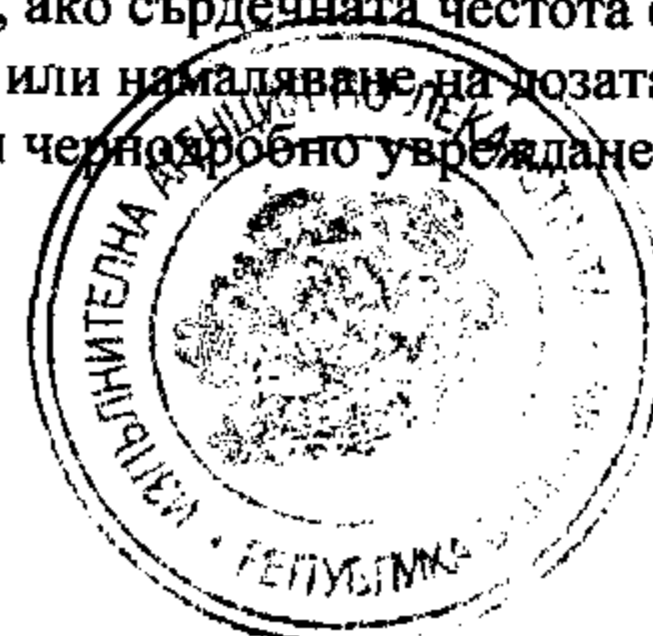
Обичайната доза е по 1 таблетка (60 mg) 3 пъти дневно. Отговорът при пациентите може да варира и дневната доза може постепенно да се повишава през 1-2 дни до постигане на оптимален терапевтичен ефект. Денонощната доза е различна при отделните пациенти и варира от 180 до 240 mg, разпределена в 3-4 приема. Максималната денонощна доза е 360 mg, разпределена в 3-4 приема. Понякога, при пациенти с нестабилна стенокардия се прилагат високи дози, до 480 mg/24h.

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

Препоръчва се начална доза от 1 таблетка (60 mg) 2 пъти дневно.

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 40 удара/min. В такива случаи е уместно прекратяване на приема или намаляване на дозата. Необходимо е да се прилага с внимание при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация



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

Начин на приложение

Таблетките се приемат перорално преди хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Застойна сърдечна недостатъчност с белодробен застой
- 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 (систолично налягане < 90 mm Hg) или кардиогенен шок
- Изразена брадикардия (пулс под 40 удара/min)
- Бременност, кърмене и жени в детородна възраст, използващи ефективна контрацепция
- Едновременна употреба с дантролен (инфузия), вж. точка 4.5
- Едновременното приложение с ивабрадин (вж. точка 4.5).
- Едновременна употреба с ломитапид (вж. точка 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 екзацербация), както и при пациенти с AV-блок I степен или удължен PR интервал, открит на електрокардиограмата (риск от екзацербация и рядко развитие на пълен сърдечен 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.

- 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 трансaminaзите, 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.

- Приемането на дилтиазем може да се свърже с промени в настроението, включително депресивни състояния.

- Калциевите антагонисти имат потискащ ефект върху чревния мотилитет и трябва да се употребяват с внимание при риск от чревна обструкция.

- 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 проявят 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 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

- При едновременно приложение на дилтиазем и други антихипертензивни продукти (вазодилататори, ACE-инхибитори, диуретици, бета-блокери) се засилва антихипертензивния 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 деполяризиращите 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 метаболизират 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.

- Дилтиазем може да повиши нивата на метилпреднизолон (чрез инхибиране на CYP3A4 и възможното инхибиране на P-гликопротеин). Пациентите трябва да се наблюдават при започване на лечение с метилпреднизолон. Може да се наложи корекция на дозата на метилпреднизолон.

- Наблюдавани са летални камерни фибрилации при животни при едновременно приложение на калциеви антагонисти и дантролен (инфузия), поради което едновременното им прилагане е противопоказано.

- Едновременната употреба на дилтиазем с ивабрадин е противопоказана, тъй като води до допълнително понижаване на сърдечната честота (вж. точка 4.3).

- 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).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Поради липса на адекватни и добре контролирани проучвания за безопасността на продукта по време на бременност при жени, дилтиазем не трябва да се прилага на бременни или жени в детеродна възраст, използващи ефективна контрацепция.

Кърмене

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 ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$), много редки ($<1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Възможните нежелани реакции при приложение на дилтиазем са следните:

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: тромбоцитопения.

Психични нарушения

Нечести: нервност, безсъние;

С неизвестна честота: промени в настроението (включително депресия).

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, световъртеж;

С неизвестна честота: екстрапирамиден синдром.

Сърдечни нарушения

Чести: AV-блок I, II или III степен, бедрен блок, палпитации;

Нечести: брадикардия;

С неизвестна честота: синоатриален блок (SA-блок), застойна сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения

Чести: зачервяване на лицето;

Нечести: ортостатична хипотония;

С неизвестна честота: васкулит (вкл. левкоцитокластичен васкулит).

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, запек, диспептични нарушения, болки в стомаха;

Нечести: повръщане, диария;

Редки: сухота в устата;

С неизвестна честота: гингивална хиперплазия.

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: обратимо повишаване на ASAT, ALAT, LDH, ALP;

С неизвестна честота: хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: еритема;

Редки: уртикария;

С неизвестна честота: фоточувствителност (вкл. лихен-кератоза при изложените на слънчеви лъчи кожни области), ангионевротичен оток, обрив, еритема мултиформе (вкл. синдром на Стивънс Джонсън, токсична епидермална некролиза), потене, ексфолиативен дерматит, остра генерализирана екзантематозна пустулоза, десквамативен еритем с или без треска, лупус-подобен синдром.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: гинекомастия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение



Много чести: периферни отоци;

Чести: отпадналост.

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 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми: 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, 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

Абсорбция

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.

Биотрансформация

Метаболизира се основно в черния дроб от цитохром P450 3A4. Основен метаболит е дезацетилдилтиазем, 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 предизвиквали 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
микростална 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.

6.5 Вид и съдържание на 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

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

20030734

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

15.12.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2023

