

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дилтиазем-Чайкафарма 60 mg таблетки с удължено освобождаване
Diltiazem-Tchaikapharma 60 mg prolonged release tablets

БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кодова карта/документ на продукта - Приложение 1	
Код №	20050626/27
Година на издаване	35-376-7 10-11-2016
Оформен №	

Дилтиазем-Чайкафарма 90 mg таблетки с удължено освобождаване
Diltiazem-Tchaikapharma 90 mg prolonged release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Дилтиазем-Чайкафарма 60 mg таблетки с удължено освобождаване:

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 60 mg дилтиаземов хидрохлорид (diltiazem hydrochloride).

Дилтиазем-Чайкафарма 90 mg таблетки с удължено освобождаване:

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 90 mg дилтиаземов хидрохлорид (diltiazem hydrochloride).

Помощно вещество с известно действие: лактозаmonoхидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Дилтиазем-Чайкафарма 60 mg с удължено освобождаване са бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с делителна черта от едната страна.

Дилтиазем-Чайкафарма 90 mg с удължено освобождаване са бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания:

- Лечение на исхемична болест на сърцето – стабилна стенокардия при усилие, постинфарктна стенокардия, вазоспастична стенокардия (ангина на Prinzmetal).
- Лека до умерена артериална хипертония.

4.2. Дозировка 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.

Таблетки Дилтиазем-Чайкафарма 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 Дилтиазем-Чайкафарма 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 се наложи намаляване на дозата, за да не превишава 90 mg дневно.

Дозиране при пациенти в напредната 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 дилтиазем или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- синдром на болния синусов възел (освен при наличие на имплантиран камерен пейсмейкър);
- AV-блок II или III степен (освен при наличие на имплантиран камерен пейсмейкър);
- изразена брадикардия (под 40 удара/ минута);
- левокамерна сърдечна недостатъчност с белодробен застой;
- едновременна употреба на дантролен (инфузия) (вж.точка 4.5);
- едновременна употреба с ивабрадин (вж. точка 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с понижена функция на лявата камера, брадикардия (рисък от екзацербация) или с AV-блок I степен, открит на електрокардиограма (рисък от екзацербация и по-рядко от развитие на пълен сърдечен блок) е необходимо внимателно наблюдение.

При необходимост от обща анестезия анестезиологът трябва да е уведомен, че пациентът приема дилтиазем, тъй като блокерите на калциевите канали могат да усилят някои ефекти на анестетиците (потискане на сърдечния контрактилит, проводимост и автоматизъм, както и съдова дилатация).

При пациенти в старческа възраст и при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност могат да се наблюдават повишаване на плазмените концентрации на дилтиазем. При тези пациенти се изисква повишено внимание при лечение с дилтиазем, стриктно се наблюдават противопоказанията и специалните предупреждения, периодично се проследява сърдечната честота в началото на лечението.

Блокерите на калциевите канали, като дилтиазем могат да бъдат свързани с промени в настроението, включително депресия.

Подобно на другите калциеви антагонисти дилтиазем потиска чревния мотилитет, поради което трябва да се употребява с внимание при пациенти изложени на рисък от развитие на чревна обструкция. Остатъци от таблетките със забавено освобождаване могат да преминат в изпражненията на пациента; тези данни не са от клинично значение.

Този лекарствен продукт съдържа като 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

Едновременната употреба е противопоказана:

Дантролен (инфузия): При едновременно прилагане на верапамил с дантролен интравенозно върху животни се наблюдава камерно мъждане с летален изход. Комбинацията на калциеви антагонисти с дантролен е потенциално опасна (вж.точка 4.3).

Едновременната употреба изисква повишено внимание:

Литий: Риск от повишаване на литий-предизвикана невротоксичност.

Производни на нитратите: Повишен хипотензивен ефект и слабост (адитивен вазодилатиращ ефект): На всички пациенти, лекувани с калциеви антагонисти, производни на нитратите, трябва да се изписват само в постепенно повишаващи се дози.

Теофилин: Повишиване на циркулиращите концентрации на теофилин.

Алфа-антагонисти: Повишиване на антихипертензивни ефекти:

Едновременното лечение с алфа-блокери може да предизвика хипотензия или да я влоши. Едновременната употреба на дилтиазем с алфа-антагонисти трябва да се извършва само при стриктно наблюдение на артериалното налягане.

Амиодарон, дигоксин: Повишен риск от брадикардия:

Необходимо е повищено внимание, когато те се комбинират с дилтиазем, особено при пациенти в старческа възраст и при прилагане на високи дози.

Бета-блокери: Възможни са ритъмни нарушения (изразена брадикардия, синусов арест), синоатриални и атриовентрикуларни проводни нарушения и сърдечна недостатъчност (сinerгичен ефект). Такава комбинация може да се използва при внимателно клинично и ЕКГ мониториране, особено в началото на лечението.

Други антиаритмици:

Тъй като дилтиазем има антиаритмични свойства, не се препоръчва едновременно предписание с други антиаритмични средства (адитивен риск от повишиване на честотата на сърдечните нежелани ефекти). Тази комбинация трябва да се използва само при внимателно клинично и ЕКГ мониториране.

Карбамазепин: Повишиване на циркулиращите концентрации на карбамазепин:

Препоръчва се определяне на плазмените концентрации на карбамазепин и коригиране на дозата, ако е необходимо.

Рифампицин: Риск от намаляване на плазмените концентрации на дилтиазем след започване на лечение с рифампицин: Пациентът трябва да се наблюдава внимателно при започване или прекъсване на лечението с рифампицин.

H2-антагонисти (циметидин, ранитидин): Повишиване на плазмените концентрации на дилтиазем. Пациентите, които понастоящем провеждат терапия с дилтиазем, трябва внимателно да се проследяват при започване или прекратяване на терапията с H2-антагонисти. Може да се наложи коригиране на дневната доза дилтиазем.

Циклоспорин: повишиване на циркулиращите стойности на циклоспорин:

По време на комбинираната терапия и след прекратяването ѝ се препоръчва редуциране на дозата на циклоспорин, проследяване на бъбренчата функция, определяне на циркулиращите плазмени концентрации и коригирането им.

Обща информация, която трябва да се има предвид:

При пациенти, получаващи дилтиазем едновременно с други лекарствени средства, за които е известно, че оказват влияние върху сърдечния контрактилитет и/или провеждане, са необходими повищено внимание и внимателно титриране, поради възможно потенциране на адитивните ефекти.

Дилтиазем се метаболизира от CYP3A4. При едновременно прилагане с по-силен инхибитор на CYP3A4 е наблюдавано умерено (по-малко от 2 пъти) увеличение на плазмената концентрация на дилтиазем. Дилтиазем също е инхибитор на CYP3A4 изоформата. Едновременното приложение с други субстрати на CYP3A4 може да повиши плазмената концентрация на всяко от едновременно прилаганите лекарства. Едновременното приложение на дилтиазем с индуктор на CYP3A4 може да понижи плазмените концентрации на дилтиазем.

Бензодиазепини (мидазолам, триазолам): Дилтиазем статистически значимо повишава плазмените концентрации на мидазолам и триазолам и удължава полуживота им. При пациенти, употребяващи дилтиазем, се изисква особено внимание, когато се изписват краткодействащи бензодиазепини, които се метаболизират посредством CYP3A4.

Кортикоステроиди (метилпреднизолон): потискане на метаболизма на метилпреднизолон (CYP3A4) и инхибиране на Р-гликопротеина: Пациентите трябва да се наблюдават при започване на лечение с метилпреднизолон. Възможно е да се наложи корекция на дозата на метилпреднизолон.

Статини: Дилтиазем е инхибитор на CYP3A4 и значително увеличава AUC на някои статини. Рискът от миопатия и рабдомиолиза се повишава при едновременната употреба на статини, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. аторвастатин, флувастатин и симвастатин) и може да се наложи коригиране на дозите на статините. Когато е възможно едновременно с дилтиазем трябва да се използват статини, които не се метаболизират чрез CYP3A4 (напр. правастатин), в останалите случаи е необходимо внимателно наблюдение за признания и симптоми на потенциална статинова токсичност.

Едновременната употреба с ивабрадин е противопоказана, тъй като дилтиазем допълнително засилва ефекта на намаляване на сърдечната честота, предизвикан от ивабрадин (вж. точка 4.3).

4.6. Бременност, кърмене и fertilitet

Бременност

Данните от употребата на дилтиазем при бременни пациентки са много ограничени. При някои животински видове (плъхове, мишки, зайци) след прием на дилтиазем се наблюдава репродуктивна токсичност. Поради това употребата на дилтиазем не се препоръчва по време на бременност, както и при жени в детеродна възраст, които не използват ефективна контрацепция.

Кърмене

Дилтиазем се екскретира в кърмата в ниски концентрации. Кърменето трябва да се избягва, докато се приема това лекарство. Ако използването на дилтиазем е от съществено значение от медицинска гледна точка се преминава към алтернативен метод на хранене на бебето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на докладваните нежелани лекарствени реакции, например замаяност и неразположение, които се наблюдават често, способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена. Въпреки това не са провеждани проучвания.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са подредени според честотата по CIOMS: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1000$), много редки ($\geq 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честотата нежеланите събития са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и					Тромбоцитопения

лимфната система					
Психични нарушения			Нервност, безсъние		Промени в настроението (вкл. депресия)
Нарушения на нервната система		Главоболие, световъртеж			Екстрапирамиден синдром
Сърдечни нарушения		AV блок (възможно е да е от I, II или III степен, може да се наблюдава бедрен блок), палпитации	Брадикардия		Синоатриален блок (SA блок), застойна сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения		Зачеряване на лицето	Ортостатична хипотония		Васкулит (вкл. левкоцитокластичен васкулит)
Стомашно-чревни нарушения		констипация, диспепсия, болки в стомаха, гадене	Повръщане, диария	Сухота в устата	Хиперплазия на венците
Хепатобилиарни нарушения			Повишени стойности на чернодробните ензими (AST, ALT, LDH, ALP)		Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Еритема		Уртикария	Фоточувствителност (вкл. лихеноидна кератоза при кожни области, излагани на слънчеви лъчи), ангионевротичен оток, обрив, еритема мултиформе (вкл. синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза), потене, ексфолиативен дерматит, остра генерализирана екзантематозна пустулоза, понякога десквамативна

					еритета със или без треска
Нарушения на възпроизвежда- щата система и гърдата					Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пери- ферни отоци	Отпадналост			

Съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък 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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Клиничните ефекти от предозирането могат да се изразят с появя на тежка хипотония, която може да доведе до колапс, синусова брадикардия със или без изоритмична дисоциация и атриовентрикуларни проводни нарушения.

Лечението се извършва в болнична обстановка и включва промивка на стомаха и/или осмотична диуреза. Проводните нарушения се овладяват с поставяне на временен пейсмейкър. Предлагана коригираща терапия: атропин, вазопресори, инотропни средства, глюкагон и инфузия на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективен блокер на калциевите канали с директно действие върху сърцето,ベンゼтиазепиново производно, ATC код: C08DB01

Калциевите йони в съдовата стена опосредстват вазоспастичния ефект на катехоламините, тромбоксана, магнезиевите йони. Дилтиазем селективно инхибира трансмембрания клетъчен инфлукс на калциеви йони в миокарда и съдовата гладка мускулатура (в по-големи концентрации и освобождаването му от ендоплазматичния ретикулум). Така той намалява количеството на свободните калциеви йони в клетките на тези тъкани без да повлиява тоталния серумен калций. Потиска синоатриалния и атриовентрикуларния възли, забавя атриовентрикуларната проводимост, има отрицателен инотропен ефект (който не се проявява при нормална левокамерна функция). В повечето случаи не променя значително сърдечната честота или има слаб брадикарден ефект. Той намалява нуждите от кислород на сърдечния мускул чрез понижаване на сърдечната честота и на системното артериално налягане при усилие, и чрез дилатиране на епикардните и субендокардните коронарни съдове. Така подобрява кислородния баланс. Дилтиазем намалява пред- и следнатоварването на сърцето. Пониженото съпротивление на коронарните съдове улеснява коронарния кръвоток и предотвратява коронарните спазми.

Дилтиазем понижава умерено артериалното налягане чрез периферна вазодилатация и понижаване на периферната съдова резистентност.

Продължителното приложение на дилтиазем не води до повишаване на нивото на циркулиращите катехолами и активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Дилтиазем инхибира реналните и периферните ефекти на ангиотензин II.

Дилтиазем потиска калций-зависимата тромбоцитна агрегация.

Потискането на тромбоцитната агрегация и подобряването по този начин на кръвотока е едно допълнително кардиопротективно действие на дилтиазем.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Дилтиазем се резорбира добре от stomashno-chrevния тракт. Поради изразен ефект на първо преминаване чрез черния дроб, неговата бионаличност е около 40%. Тя се увеличава при продължителна употреба и увеличаване на дозата. След прилагане на единични перорални дози от 30 до 120 mg плазмени концентрации се установяват на 30 до 60 min, а максимални плазмени концентрации на 2-ри до 4-ти час след приема. Терапевтичните стойности са в границите 50 до 200 ng/ml.

Разпределение

Свързва се с плазмените протеини в 70-80 %, от тях с албумините – в 35-40%.

Биотрансформация

Биотрансформация се извършва посредством N- и O-деметилиране (чрез цитохром P450 оксидазата), деацетилиране (чрез плазмените и тъканините естерази) и конюгация (чрез сулфатиране и глюкорониране). Главният метаболит дезацетилдилтиазем се установява в нива от 10 до 15% от тези на активното вещество. На него се дължи 25 до 50% от коронарната дилатираща активност.

Елиминиране

Елиминационният плазмен полуживот на дилтиазем след еднократен прием е около 3,5 до 6 часа. От 2 до 4% се елиминират чрез бъбреците в непроменен вид.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Пероралната LD₅₀ за мишки варира от 415 до 740 mg/kg, а за плъхове е от 560 до 810 mg/kg. Интравенозната LD₅₀ за тези животни е съответно 60 mg/kg и 38 mg/kg. Пероралната LD₅₀ за кучета е 50 mg/kg, а за маймуни – 360 mg/kg.

Репродуктивни проучвания са провеждани при мишки, плъхове и зайци. Приложението на високи дози е предизвикало ембрионална и фетална смъртност. Има съобщение за поява на скелетни аномалии при такива дози. В перинатални/постнатални проучвания е регистрирано намаление в броя на преживелите новородени кучета и редукция на теглото им при раждане. Установено е увеличаване в броя на мъртворажданията при високи дози.

Канцерогенност

24-месечно проучване при плъхове с доза 100 mg/kg дневно и 21-месечно проучване при мишки също с перорално приложен дилтиазем в доза 30 mg/kg дневно не показват канцерогенност.

Мутагенност

Не е отчетена мутагенност в клетки от бозайници в опити *in vivo* и *in vitro* и в опити при бактерии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Магнезиев стеарат

Лактозаmonoхидрат

Макрогол, 6000

Рициново масло, хидрогенирано

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25⁰C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

50 таблетки от 60 mg в блистер опаковка, поставени в картонена кутия.

50 таблетки от 90 mg в блистер опаковка, поставени в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
бул. “Г. М. Димитров” № 1, гр. София 1172, България
тел.: 02/962 54 54
факс: 02/960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дилтиазем-Чайкафарма 60 mg таблетки с удължено освобождаване: 20050426

Дилтиазем-Чайкафарма 90 mg таблетки с удължено освобождаване: 20050427

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

03.08.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2016 г.

