

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aldizem 60 mg tablete
Aldizem 90 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aldizem 60 mg tablete: Jedna tableta sadrži 60 mg diltiazemklorida.
Aldizem 90 mg tablete: Jedna tableta sadrži 90 mg diltiazemklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta od 60 mg sadrži 96 mg laktoze hidrata i ricinusovo ulje, hidrogenirano.
Jedna tableta od 90 mg sadrži 66 mg laktoze hidrata i ricinusovo ulje, hidrogenirano.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani.
Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aldizem je indiciran u odraslih za:

- kroničnu stabilnu anginu pectoris;
- prevenciju anginoznog napada;
- vazospastičnu anginu (Prinzmetalovu anginu);
- esencijalnu hipertenziju.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje je individualno i ovisi o stanju bolesnika i težini bolesti.

- Angina - prosječni optimalni raspon oralne doze Aldizema iznosi 180-360 mg/dan, podijeljeno u 2 ili 3 doze.
- Hipertenzija - uobičajeni optimalni raspon oralne doze Aldizema je 240-360 mg/dan, podijeljeno u 2 ili 3 doze.

Aldizem 60 mg tablete

Uobičajena dnevna doza za odrasle je jedna tableta tri puta dnevno, s mogućnošću povećanja doze do 2 tablete, tri puta dnevno.

Aldizem 90 mg tablete

Uobičajena dnevna doza za odrasle je jedna tableta dva puta dnevno, s mogućnošću povećanja doze do 2 puta 2 tablete od 90 mg dnevno.

Maksimalna dnevna doza iznosi 360 mg.

Stariji bolesnici i bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Potreban je oprez u bolesnika sa zatajenjem bubrega.

Smanjenje doze diltiazema preporučuje se u starijih bolesnika i bolesnika s oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene diltiazema u djece nije ustanovljena.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete je potrebno progutati cijele, ne smiju se lomiti niti žvakati.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Kardiogeni šok.
- Zatajenje srca (zatajenje lijevog srca s plućnom kongestijom).
- Akutni infarkt miokarda s plućnom kongestijom.
- Sindrom bolesnog sinusatrijskog čvora ili poremećaji srčanog provođenja - drugi ili treći stupanj atrioventrikularnog bloka (bez djelovanja umjetnog električnog stimulatora srca-*pacemaker-a*).
- Hipotenzija (sistolčki tlak niži od 90 mmHg).
- Teška bradikardija (ispod 50 otkucaja/minuti).
- Istodobna primjena s ivabradinom (vidjeti dio 4.5).
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Istodobna primjena s dantrolenom (u obliku infuzije) (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena s lomitapidom (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike sa smanjenom funkcijom lijeve klijetke, bradikardijom (rizik od egzacerbacije) ili s AV blokom prvog stupnja ili produljenim PR intervalom otkrivenim na elektrokardiogramu (rizik od egzacerbacije i rijetko, potpuno bloka).

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega kao posljedice smanjene bubrežne perfuzije u bolesnika s postojećom srčanom bolešću, osobito sa smanjenom funkcijom lijeve klijetke, teškom bradikardijom ili teškom hipotenzijom. Savjetuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije.

Smanjenje krvnog tlaka povezano s liječenjem diltiazemom može povremeno rezultirati simptomatskom hipotenzijom pa je potrebno pratiti krvni tlak, osobito u početku liječenja.

Povišenje plazmatskih koncentracija diltiazema je primijećeno u starijih bolesnika te u bolesnika s bubrežnom i jetrenom insuficijencijom. Pri uvođenju lijeka potrebno je pažljivo pratiti bolesnika, posebice srčanu frekvenciju.

Niže doze mogu biti potrebne u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (ne veće od 90 mg) i u starijih bolesnika.

Lijek se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem renalne funkcije, iako nema podataka u vezi s produljenjem eliminacije diltiazema u tih bolesnika.

U slučaju potrebe za općom anestezijom, potrebno je obavijestiti anesteziologa da bolesnik uzima diltiazem. Depresija kontraktilnosti, provodljivosti i automatizma srca kao i dilatacija žila povezana s uporabom anestetika mogu biti potencirane blokatorima kalcijevih kanala.

Trajne dermatološke reakcije mogu napredovati do *erythema multiforme* ili ekfolijativnog dermatitisa. Ako dermatološke reakcije ustraju, uporaba lijeka mora se prekinuti.

Liječenje diltiazemom može biti povezano s promjenom raspoloženja, uključujući depresiju. Važno je rano prepoznavanje relevantnih simptoma, posebice u bolesnika s predispozicijom. U takvim slučajevima mora se razmotriti prekid uzimanja lijeka.

Diltiazem ima inhibitorni učinak na motilitet crijeva. Stoga se mora koristiti s oprezom u bolesnika s rizikom od razvoja intestinalne opstrukcije.

Pomno praćenje je nužno u bolesnika s latentnim ili manifestnim diabetesom mellitusom zbog mogućeg povišenja razine glukoze u krvi.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene u djece nije dovoljno utvrđena.

Aldizem tablete sadrže laktozu i ricinusovo ulje, hidrogenirano

Laktoza: Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ricinusovo ulje, hidrogenirano: Može uzrokovati nadražaj želuca i proljev.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacija kontraindicirana zbog sigurnosnih razloga

Kombinacije koje sadrže ivabradin

Istodobna primjena s ivabradinom je kontraindicirana zbog dodatnog učinka diltiazema na smanjenje srčane frekvencije pored učinka ivabradina (vidjeti dio 4.3).

Lomitapid

Diltiazem (umjereni inhibitor CYP3A4) može povećati koncentraciju lomitapida u plazmi putem inhibicije CYP3A4 što dovodi do povećanog rizika od povišenja jetrenih enzima (vidjeti dio 4.3).

Dantrolen (infuzija)

Smrtonosna ventrikularna fibrilacija redovito je zabilježena u životinja nakon istodobne primjene verapamila i dantrolena koji je bio primijenjen putem intravenske infuzije.

Stoga je kombinacija antagonista kalcija i dantrolena potencijalno opasna (vidjeti dio 4.3).

Kombinacije koje zahtijevaju oprez

Alfa antagonisti

Povećavaju antihipertenzivne učinke.

Istodobno liječenje s alfa antagonistima može dovesti do pogoršanja hipotenzije. Kombinacija diltiazema s alfa antagonistima smije se uzeti u obzir samo uz strogi nadzor krvnog tlaka.

Beta blokatori

Mogući su poremećaji ritma (naglašena bradikardija, sinus arest), sinoatrijske i atrioventrikularne smetnje provođenja i zatajenje srca (sinergistički učinak).

Ova kombinaciju smije se koristiti samo uz pažljivi klinički i EKG nadzor, osobito na početku liječenja.

Amiodaron, digoksin

Povećan je rizik od bradikardije; potreban je oprez kada se kombiniraju s diltiazemom, osobito u starijih osoba i kada se koriste više doze.

Antiaritmici

Budući da diltiazem posjeduje antiaritmička svojstva, ne preporučuje se istodobno propisivanje s drugim antiaritmecima zbog povećanog rizika od srčanih nuspojava koje nastaju uslijed aditivnog učinka.

Derivati nitrata

Povećani hipotenzivni učinak i nesvjestica (aditivni vazodilatacijski učinak).

U bolesnika koji se liječe antagonistima kalcija, propisivanje derivata nitrata smije se provesti samo s postupnim povećavanjem doza.

Ciklosporin

Povećavaju se razine ciklosporina u cirkulaciji. Preporučuje se smanjiti doze ciklosporina, nadzirati funkciju bubrega, mjeriti razine ciklosporina u cirkulaciji te prilagoditi doze ciklosporina tijekom kombiniranog liječenja te nakon prekida.

Karbamazepin

Povećavaju se razine karbamazepina u cirkulaciji.

Preporučuje se mjeriti plazmatske koncentracije karbamazepina te, ako je potrebno, prilagoditi dozu.

Teofilin

Povećavaju se razine teofilina u cirkulaciji.

Antagonisti H₂ receptora (cimetidin i ranitidin)

Povećavaju plazmatske koncentracije diltiazema.

Bolesnike koji se liječe diltiazemom mora se pažljivo pratiti prilikom uvođenja ili prekida liječenja s antagonistima H₂ receptora. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu diltiazema.

Rifampicin

Postoji rizik od pada plazmatske razine diltiazema nakon uvođenja rifampicina u liječenje. Bolesnika se mora pažljivo nadzirati prilikom uvođenja ili prekida liječenja rifampicinom.

Litij

Povećan je rizik neurotoksičnosti uzrokovane litijem.

Kombinacije koje treba uzeti u obzir

Diltiazem se metabolizira putem CYP3A4. Zabilježeno je umjereno (manje od dva puta) povišenje koncentracije diltiazema u plazmi prilikom istodobne primjene s jačim CYP3A4 inhibitorom. Sok od grejpa može povećati izloženost diltiazemu. Bolesnike koji konzumiraju sok od grejpa treba pratiti zbog povećanih nuspojava diltiazema. Ako se sumnja na interakciju, treba izbjegavati konzumiranje soka od grejpa.

Diltiazem je također inhibitor CYP3A4 izoformi. Istodobna primjena s drugim CYP3A4 supstratima može rezultirati povećanjem plazmatske koncentracije oba istodobno primijenjena lijeka. Istodobna primjena diltiazema s induktorom CYP3A4 može rezultirati smanjenjem koncentracije diltiazema u plazmi.

Statini

Diltiazem je inhibitor CYP3A4, te se pokazalo da značajno povećava AUC nekih statina. Rizik od miopatije i rhabdomiolize je povećan pri istodobnoj primjeni diltiazema i statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. atorvastatin, fluvastatin, i simvastatin). Može biti potrebna prilagodba doze statina (vidjeti također relevantne podatke u Sažetku opisa svojstava lijeka za odgovarajući statin).

Kad god je moguće, preporučuje se primjena statina koji se ne metabolizira putem CYP3A4 (npr. pravastatin) s diltiazemom.

Benzodiazepini (midazolam, triazolam)

Diltiazem značajno povećava plazmatske koncentracije midazolama i triazolama i produljuje njihov poluvijek. Posebnu pozornost treba obratiti prilikom propisivanja kratko-djelujućih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 bolesnicima koji uzimaju diltiazem.

Kortikosteroidi (metilprednizolon)

Diltiazem može povećati razinu metilprednizolona (putem inhibicije CYP3A4 i moguće inhibicije P-glikoproteina). Potrebno je praćenje bolesnika prilikom uvođenja metilprednizolona u terapiju. Može biti potrebna prilagodba doze metilprednizolona.

Opće informacije koje treba uzeti u obzir

Zbog mogućeg aditivnog učinaka, nužan je oprez i pažljiva titracija u bolesnika koji su istodobno liječeni diltiazemom i nekim drugim lijekovima koji utječu na kontraktilnost miokarda i / ili provodljivost.

Oralna primjena diltiazema može povećati plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju isključivo putem CYP3A4. Istodobna primjena diltiazema i takvih lijekova može povećati rizik od nuspojava (npr. mišićni poremećaji sa statinima kao što je simvastatin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni diltiazema u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost kod pojedinih vrsta (štakora, miševa i kunića) (vidjeti dio 5.3). Stoga se ne preporučuje primjena diltiazema tijekom trudnoće, niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.

Dojenje

Budući da se diltiazem izlučuje u majčino mlijeko, dojenje je kontraindicirano tijekom primjene diltiazema.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Imajući u vidu prijavljivane nuspojave, npr. omaglica (često), malaksalost (često), sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti promijenjena. Međutim, ispitivanja nisu provedena.

4.8. Nuspojave

Nuspojave navedene u nastavku su razvrstane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane po učestalosti koja je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava					trombocitopenija

<i>Psihijatrijski poremećaji</i>			nervoza, nesanica		promjene raspoloženja (uključujući depresiju)
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		glavobolja, omaglica			ekstrapiramidalni sindrom
<i>Srčani poremećaji</i>		atrioventrikularni blok (prvog drugog ili trećeg stupnja, blok snopa grane) palpitacije	bradikardija		sinoatrijski blok, kongestivno zatajenje srca
<i>Krvožilni poremećaji</i>		crvenilo uz osjećaj vrućine	ortostatska hipotenzija		vaskulitis, uključujući i leukocitoklastički vaskulitis
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		konstipacija, dispepsija, bol u želucu, mučnina	povraćanje, dijareja	suhoća usta	hiperplazija gingive
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			povišene vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT, LDH, ALP)		hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		eritem		urtikarija	fotoosjetljivost (uključujući lihenoidnu keratozu na dijelovima kože izloženim suncu), angioneurotski edem, osip, <i>erythema multiforme</i> , uključujući i Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, pojačano znojenje, ekfolijativni dermatitis, akutni generalizirani egzantematozni pustularni dermatitis, povremeno eritem praćen deskvamacijom, s ili bez vrućice, sindrom sličan lupusu
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>					ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	periferni edemi	malaksalost			

Poremećaji metabolizma i prehrane					hiperglikemija
-----------------------------------	--	--	--	--	----------------

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Klinički učinci akutnog predoziranja mogu uključivati izraženu hipotenziju koja dovodi do kolapsa i akutne ozljede bubrega, sinusne bradikardije sa ili bez izoritmičke disocijacije, sinusnog zastoja, poremećaja atrioventrikularnog provođenja i srčanog zastoja. U slučaju predoziranja potrebno je primijeniti ispiranje želuca i aktivni ugljen, kao i specifičnu terapiju. U slučaju bradikardije ili AV bloka II ili III stupnja lijek izbora je atropin-sulfat 0,6-1 mg i.v. Ako bolesnik nije odgovarajuće reagirao, s oprezom se primjenjuje izoproterenol-hidroklorid. U slučaju hipotenzije, preporučuju se tekućina i vazopresori. U slučaju zatajenja srca preporučuju se simpatomimetici, diuretici i inotropni lijekovi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori kalcijevih kanala; derivati benzotiazepina
ATK oznaka: C08DB01

Diltiazem je derivat benzotiazepina, blokator kalcijevih kanala. Diltiazem sprječava dotok ekstracelularnog kalcija kroz spore kanale smještene na staničnoj membrani glatkih mišića (srca, krvnih žila). Diltiazem reducira ponovno punjenje srca i otpor koronarnih krvnih žila i povećava opskrbu srca krvlju.

Diltiazem smanjuje spazam koronarnih krvnih žila, snižava krvni tlak i frekvenciju srca. Hemodinamički učinak diltiazema uključuje i o dozi ovisnu redukciju potrošnje kisika u miokardu. Dovodi do usporavanja provođenja u atrioventrikularnom čvoru i ima slabo inhibitorno djelovanje na kontraktilnost miokarda.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene diltiazem se gotovo u potpunosti apsorbira. Maksimalne plazmatske koncentracije postižu se 4-11 sati nakon primjene. Diltiazem podliježe učinku "prvog prolaska".

Distribucija

In vitro studije pokazuju da je diltiazem 70-85% vezan na proteine plazme, ali samo 30-40% lijeka vezano je na albumin. Volumen distribucije diltiazema u fazi mirovanja kod zdravih dobrovoljaca iznosi 360-391 L. Diltiazem se izlučuje u majčino mlijeko u količinama jednakim onima u serumu, pa se primjena diltiazema ne preporučuje tijekom perioda dojenja.

Biotransformacija

Diltiazem podliježe ekstenzivnom metabolizmu u jetri primarno deacetilacijom. Glavni metabolit je dezacetildiltiazem, prisutan u plazmi u količini od 10-35%; on je kao koronarni vazodilatator 20-50% djelotvoran u usporedbi s diltiazemom. U ljudskom urinu identificirano je 5 metabolita diltiazema.

Eliminacija

Renalno se izlučuje 35%, samo 2-4% u nepromijenjenom obliku, većina kao metaboliti. Poluvrijeme izlučivanja iz plazme nakon pojedinačne ili višekratne primjene lijeka iznosi od 2- 11 sati. Poluvijek diltiazema može biti produljen s duljim trajanjem liječenja, a produljen je i u starijih bolesnika i u bolesnika s cirozom jetre. Fecesom se izlučuje 60-65%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti su provedena na miševima, štakorima i kunićima. Primjena doza u rasponu od 4 do 6 puta većih (ovisno o vrsti) od gornje granice optimalnog raspona doziranja u kliničkim ispitivanjima (480 mg svaki dan ili 8 mg/kg svaki dan za bolesnika od 60 kg) su dovela do embrio/fetalne smrtnosti. Ta su ispitivanja pokazala, ovisno o vrsti, abnormalnosti kostura, srca, retine i jezika fetusa. Također su zamijećena smanjenja težine potomaka i preživljavanja potomaka, te produljenje poroda i povećana incidencija mrtvorodenčadi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

ricinusovo ulje, hidrogenirano
laktoza hidrat
magnezijev stearat
makrogol 6000

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Aldizem 60 mg tablete: 30 tableta u PVC/Al blister pakiranju (3 blistera x 10 tableta), u kartonskoj kutiji.

Aldizem 90 mg tablete: 30 tableta u PVC/Al blister pakiranju (3 blistera x 10 tableta), u kartonskoj kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.
Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 6311 920
Fax: +385 1 6311 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Aldizem 60 mg tablete: HR-H-527762906
Aldizem 90 mg tablete: HR-H-903868085

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. svibnja 1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. siječnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. srpnja 2023.