

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ALDIZEM 60 mg tablete

ALDIZEM 90 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

ALDIZEM 60 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 55,15 mg diltiazema v obliki 60 mg diltiazemijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 91,2 mg laktoze.

ALDIZEM 90 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 82,73 mg diltiazema v obliki 90 mg diltiazemijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 62,7 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

ALDIZEM 60 mg tablete:

Bela, okrogla, bikonveksna tableta z razdelilno zarezo na eni strani. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

ALDIZEM 90 mg tablete:

Bela, okrogla, bikonveksna tableta z razdelilno zarezo na eni strani. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kronična stabilna angina pectoris.

Vazospastična angina pectoris (Prinzmetalova angina pectoris).

Esencialna arterijska hipertenzija.

Sekundarna preventiva srčnega infarkta brez zobcev Q in normalnim delovanjem levega prekata.

Supraventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija ali undulacija s hitrim odgovorom prekatov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Običajni celodnevni odmerek za zdravljenje angine pectoris ali motenj srčnega ritma je od 180 do 360 mg, razdeljen na dva ali tri odmerke. Za zdravljenje esencialne arterijske hipertenzije je običajni celodnevni odmerek od 240 do 360 mg, razdeljen na dva do tri odmerke. Priporočeni celodnevni odmerek za sekundarno preventivo srčnega infarkta brez zobcev Q in normalnim delovanjem levega prekata je od 240 do 360 mg.

Največji skupni celodnevni odmerek ne sme preseči 360 mg.

Tablete se morajo pogoltniti z nekaj vode (ne smejo se žvečiti ali drobiti).

ALDIZEM 60 mg tablete: Običajno odmerjanje za odrasle je 3-krat po ena 60-miligramska tableta dnevno, odmerek lahko zvišamo do 3-krat po dve 60-miligramski tableti dnevno.

ALDIZEM 90 mg tablete: Običajno odmerjanje za odrasle je 2-krat po ena 90-miligramska tableta dnevno, odmerek lahko zvišamo do 4-krat po eno 90-miligramsko tableto ali do 2-krat po dve 90-miligramski tableti dnevno.

Starejši bolniki

Pri zdravljenju hipertenzije pri starejših bolnikih se priporočajo zmanjšani odmerki zdravila oziroma podaljšanje intervalov med jemanjem zdravila (8–12 ur).

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti diltiazema pri otrocih in mladostnikih se uporaba zdravila ALDIZEM pri otrocih in mladostnikih ne priporoča.

Motnje v delovanju ledvic

Pri bolnikih z ledvičnimi okvarami ni potrebno spreminjati odmerkov diltiazema. Vseeno je potrebna previdnost.

Motnje v delovanju jeter

Pri bolnikih z jaternimi okvarami je lahko potrebno zmanjšanje odmerka, ki naj ne bi presegal 90 mg/dan.

Način uporabe

Tablete ALDIZEM so namenjene samo za peroralno uporabo. Tablete zaužijte z nekaj vode; ne smete jih drobiti ali žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolezni sinusnega vozla (razen pri bolnikih z delujočim srčnim spodbujevalnikom).

Atrioventrikularni blok II. ali III. stopnje (razen pri bolnikih z delujočim srčnim spodbujevalnikom).

Huda bradikardija (srčni utrip pod 40 utripov/minuto).

Atrijska fibrilacija ob sočasnem preeksitacijskem sindromu.

Popuščanje levega prekata s pljučno kongestijo.

Akutni miokardni infarkt z oslabljenim delovanjem levega prekata.

Huda hipotenzija (sistolni tlak je 90 mmHg ali manj).

Sočasna uporaba infuzije dantrolena (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba ivabradina (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba lomitapida (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju z diltiazemom je potrebno natančno opazovanje bolnikov z zmanjšano funkcijo levega prekata, bradikardijo (tveganje za poslabšanje) ali z AV blokom I. stopnje ali podaljšanim intervalom PR na elektrokardiogramu – EKG (tveganje za poslabšanje in redko popolni blok).

Pri bolnikih z obstoječimi srčnimi boleznimi, zlasti z zmanjšanim delovanjem levega prekata, hudo bradikardijo ali hudo hipotenzijo, so poročali o primerih akutne odpovedi ledvic zaradi zmanjšane perfuzije ledvic. Priporočljivo je natančno spremljanje delovanja ledvic.

Padeč krvnega tlaka pri zdravljenju z diltiazemom lahko občasno spremlja simptomatska hipotenzija, zato je potrebno, zlasti v začetku zdravljenja, spremljanje krvnega tlaka.

Pred splošno anestezijo mora biti anesteziolog obveščen o potekajočem zdravljenju z diltiazemom. Depresija srčne kontraktilnosti, prevodnosti in avtomatizma srca kot tudi dilatacija žil v povezavi z anestetiki so lahko potencirane z zaviralci kalcijevih kanalčkov.

Pri starejših bolnikih in bolnikih z ledvično ali jetrno insuficienco je možno povečanje plazemskih koncentracij diltiazema. Med zdravljenjem z diltiazemom je potrebno skrbno upoštevanje kontraindikacij in previdnostnih ukrepov in pozorno spremljanje, še posebej srčnega ritma, zlasti na začetku zdravljenja.

Pri bolnikih, ki imajo dolgotrajne kožne reakcije, ki lahko napredujejo v multiformni eritem ali eksfoliativni dermatitis, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot je diltiazem, so lahko povezani s spremembami razpoloženja, vključno z depresijo.

Kakor drugi zaviralci kalcijevih kanalčkov ima diltiazem inhibitorni učinek na intestinalno motiliteto, zato se mora pri bolnikih s tveganjem za razvoj intestinalne zapore diltiazem uporabljati previdno. Ostanke tablet iz oblik zdravila s podaljšanim sproščanjem lahko prehajajo v bolnikovo blato, vendar ta najdba nima kliničnega pomena.

Zdravilo ALDIZEM vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana

Dantrolen (infuzija): Pri živalih, ki se jim sočasno intravensko dajeta verapamil in dantrolen, se redno opaža letalna ventrikularna fibrilacija. Kombinacija zaviralca kalcijevih kanalčkov in dantrolena je zato potencialno nevarna (glejte poglavje 4.3).

Ivabradin: Sočasna uporaba z ivabradinom je kontraindicirana, ker tako diltiazem kot ivabradin znižujeta srčno frekvenco (glejte poglavje 4.3).

Lomitapid: Diltiazem (zmeren zaviralec CYP3A4) lahko zaradi zaviranja CYP3A4 poveča koncentracijo lomitapida v plazmi, to pa poveča tveganje za zvišanje jetrnih encimov (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Litij: Tveganje za povečanje z litijem povzročene nevrotoksičnosti.

Derivati nitratov: Povečanje hipotenzivnih učinkov in vrtoglavica (aditivni vazodilatatorni učinki). Pri vseh bolnikih, zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, se mora zdravljenje z derivati nitratov izvršiti s postopnim povečevanjem odmerkov.

Teofilin: Povečanje koncentracij cirkulirajočega teofilina.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa: Povečani antihipertenzivni učinki. Sočasno zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa lahko povzroči ali poslabša hipotenzijo. Sočasna uporaba diltiazema z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa je možna le ob natančnem spremljanju krvnega tlaka.

Amiodaron, digoksin: Povečano tveganje za bradikardijo. Previdnost je potrebna pri njuni sočasni uporabi z diltiazemom, še posebej pri starejših bolnikih in pri uporabi velikih odmerkov.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta: Možnost motenj ritma (izrazita bradikardija, sinusni zastoj), sinoatrijske in atrioventrikularne motnje prevajanja in srčno popuščanje (sinergistični učinek). Taka kombinacija se lahko uporabi le ob skrbnem kliničnem in EKG spremljanju, še posebej na začetku zdravljenja.

Druga antiaritmična zdravila: Ker ima diltiazem antiaritmične lastnosti, se njegovo sočasno predpisovanje z drugimi antiaritmičnimi zdravili ne priporoča (aditivno tveganje povečanja srčnih neželenih učinkov). Kombinacija se lahko uporabi le ob skrbnem kliničnem in EKG spremljanju.

Karbamazepin: Povečanje koncentracij cirkulirajočega karbamazepina. Priporoča se določanje plazemskih koncentracij karbamazepina in po potrebi prilagajanje odmerka.

Rifampicin: Tveganje za znižanje plazemskih koncentracij diltiazema po začetku zdravljenja z rifampicinom. Bolnika je potrebno skrbno spremljati ob začetku zdravljenja z rifampicinom ali ob njegovi prekinitvi.

Antagonisti histaminskih receptorjev H₂ (cimetidin, ranitidin): Povečanje plazemskih koncentracij diltiazema. Bolnike, ki se zdravijo z diltiazemom, je potrebno skrbno spremljati na začetku ali ob prekinivi zdravljenja z antagonisti histaminskih receptorjev H₂. Morda bo potrebno prilagajanje dnevnega odmerka diltiazema.

Ciklosporin: Povečanje koncentracij cirkulirajočega ciklosporina. Priporoča se zmanjšanje odmerka ciklosporina, spremljanje ledvične funkcije, določanje koncentracij cirkulirajočega ciklosporina in prilagajanje odmerka med sočasnim zdravljenjem in po njegovi prekinitvi.

Splošne informacije, ki jih je treba upoštevati

Zaradi možnosti aditivnih učinkov sta potrebni previdnost in skrbna titracija pri bolnikih, ki sočasno z diltiazemom prejema druga zdravila, za katera je znano, da vplivajo na srčno kontraktilnost in/ali prevajanje.

Diltiazem se presnavlja s CYP3A4. Dokazano je bilo zmerno (manj kot 2-kratno) povečanje plazemske koncentracije diltiazema v primerih sočasne uporabe z močnimi inhibitorji CYP3A4. Tudi diltiazem je inhibitor izooblik CYP3A4. Njegova sočasna uporaba z drugimi substrati CYP3A4 lahko povzroči

povečanje plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil. Sočasna uporaba diltiazema z induktorji CYP4A3 lahko povzroči znižanje plazemskih koncentracij diltiazema.

Benzodiazepini (midazolam, triazolam): Diltiazem podaljša razpolovni dobi midazolama in triazolama in signifikantno poveča njuni plazemski koncentraciji. Pri bolnikih, ki jemljejo diltiazem, je ob predpisovanju kratko delujočih benzodiazepinov, ki se presnavljajo po CYP3A4 poti, potrebna posebna previdnost.

Kortikosteroidi (metilprednizolon): Inhibicija presnove metilprednizolona (CYP3A4) in inhibicija P-glikoproteina. Bolnika je treba spremljati na začetku zdravljenja z metilprednizolonom. Morda bo potrebno prilagajanje odmerka metilprednizolona.

Statini: Diltiazem je inhibitor CYP3A4 in signifikantno poveča AUC nekaterih statinov. Tveganje za mioopatijo in rabdomiolizo je, zaradi statinov, ki se presnavljajo s CYP3A4, med sočasno uporabo z diltiazemom lahko povečano. Če je mogoče, naj se sočasno z diltiazemom uporablja statin, ki se ne presnavlja s CYP3A4, drugače pa je potreben skrben nadzor znakov in simptomov potencialne toksičnosti statinov.

Diltiazem v kombinaciji s salicilati dodatno zmanjša agregacijo trombocitov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi diltiazema pri nosečnicah so zelo omejeni. Pokazalo se je, da ima diltiazem pri nekaterih živalskih vrstah (podgana, miš, zajec) toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja. Uporaba diltiazema se zato pri nosečnicah, kakor tudi pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, ne priporoča.

Dojenje

Diltiazem se izloča v mleko v majhnih koncentracijah. Med jemanjem zdravila se je zato potrebno izogibati dojenju. Če je uporaba diltiazema medicinsko nujna, se mora uporabiti alternativna metoda hranjenja dojenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi poročanih neželenih učinkov zdravila, kot sta npr. omotica (pogosto) in občutek splošne slabosti (pogosto), je sposobnost vožnje in upravljanja strojev lahko spremenjena, čeprav študij niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z diltiazemom, so v nadaljevanju razvrščeni po organskih sistemih. Neželeni učinki so lahko zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					trombocitopenija
Psihiatrične motnje			razdražljivost, nespečnost		spremembe razpoloženja (vključno z depresijo)

Bolezni živčevja		glavobol, omotica			ekstrapiramidni sindrom
Srčne bolezni		atrioventrikularni blok (lahko I., II. ali III. stopnje, blok veje snopa), palpitacije	bradikardija		sinoatrialni blok, kongestivno srčno popuščanje
Žilne bolezni		zardevanje	ortostatska hipotenzija		vaskulitis (vključno z levkocitoklastičnim vaskulitisom)
Bolezni prebavil		zaprtje, dispepsija, želodčna bolečina, navzea	bruhanje, driska	suha usta	hiperplazija dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvečana aktivnost jetrnih encimov (AST, ALT, LDH, alkalna fosfataza)		hepatitis
Bolezni kože in podkožja		eritem		urtikarija	fotosenzitivnost (vključno z lihenoidno keratozo na delih kože, izpostavljenih soncu), angionevrotični edem, izpuščaj, multiformni eritem (vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo), znojenje, ekfoliativni dermatitis, akutna generalizirana eksantemska pustuloza, deskvamacijski eritem z ali brez zvišane telesne temperature, lupusu podoben sindrom
Motnje reprodukcije in dojk					ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem	občutek splošne slabosti			

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
tel.: +386 (0)8 2000 500
faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Med kliničnimi učinki akutnega prevelikega odmerjanja so lahko izrazita hipotenzija, ki lahko povzroči kolaps in akutno okvaro ledvic, sinusna bradikardija z izoritmčno disociacijo ali brez nje, sinusni zastoj, motnje atrioventrikularnega prevajanja in zastoj srca.

Zdravljenje

Zdravljenje v bolnišničnem okolju bo vključevalo izpiranje želodca in/ali osmotsko diurezo. Motnje prevajanja se lahko nadzirajo z začasnim spodbujanjem srca. Predlagana korektivna zdravljenja: atropin, vazopresorji, inotropna sredstva, infuzija glukagona in kalcijevega glukonata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kalcijevih kanalčkov, selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z direktnim delovanjem na prevodni sistem srca; oznaka ATC: C08DB01

Diltiazem je derivat benzotiazepina in spada v skupino zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Inhibira vstop kalcijevih ionov skozi počasne kanalčke v celičnih membranah gladkih mišic (srce, krvne žile). S stimuliranjem ATP odvisnih kalcijevih črpalk ter natrij-kalijeve črpalke diltiazem pospešuje tudi izločanje kalcija iz celic.

Diltiazem deluje vazodilatatorno predvsem na koronarno ožilje. Hemodinamično delovanje diltiazema je odvisno od odmerka. Zmanjšuje porabo kisika v srčni mišici, obremenjenost srca, krvni tlak in koronarni utrip. Diltiazem povzroča tudi periferno vazodilatacijo.

Diltiazem upočasnjuje prevodnost AV vozla in nekoliko inhibitorno deluje na kontraktilnost srca.

Diltiazem zmanjšuje agregacijo trombocitov (*in vitro* povzročena agregacija humanih in živalskih trombocitov). Obseg zmanjšanja je odvisen od zaužitega odmerka. Inhibicija agregacije trombocitov in s tem boljše pretočne lastnosti krvi prispevajo h kardioprotektivnemu delovanju diltiazema.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po zaužitju je absorpcija diltiazema hitra in popolna (95 %). Največja koncentracija v plazmi nastopi 4 do 5,5 ur po zaužitju. Terapevtska koncentracija zdravila je večja kot 50 ng/l. Ravnotežna koncentracija v plazmi se lahko med posameznimi osebami razlikuje tudi 10-kratno.

Diltiazem je podvržen zelo močnemu učinku prvega prehoda, tako je biološka razpoložljivost okoli 40 %, koncentracija zdravila v plazmi pa se pri posameznikih močno razlikuje.

Porazdelitev

In vitro študije so pokazale, da je 77–93 % diltiazema vezanega na beljakovine plazme. Vezava na beljakovine je neodvisna od serumske koncentracije diltiazema.

Volumen distribucije je 5,3 l/kg telesne mase.

Biotransformacija

Diltiazem je podvržen obsežni presnovi v jetrih, predvsem z deacetiliranjem. Glavni metabolit je desacetil diltiazem, derivat deacetila. V plazmi ga je od 10–45 % celokupnega diltiazema. Desacetil diltiazem je v primerjavi z diltiazemom za 25 do 50 % močnejši koronarni dilatator. V urinu lahko identificiramo 5 metabolitov diltiazema. 35 % metabolitov se izloča z urinom, 65 % pa z blatom.

Izločanje

Skozi ledvice se izloči 35 % zdravila, od katerega le 1–3 % v nespremenjeni obliki, večina pa v obliki metabolitov. Razpolovni čas izločanja v plazmi po enkratnem jemanju zdravila je okoli 3,5 ure (3,2–6,6 ur) tako pri zdravih prostovoljcih kot pri različnih skupinah bolnikov. Razpolovni čas izločanja diltiazema se lahko podaljša z dolžino trajanja zdravljenja, daljši pa je tudi pri starejših osebah in pri bolnikih s cirozo jeter, tako je lahko razpolovni čas izločanja po 1 do 3 mesecih zdravljenja 7,2 ure.

Izločanje preko blata predstavlja 60–65 %.

Diltiazem prehaja v človeško mleko, kjer se vzpostavijo podobne koncentracije kot v serumu, zato se uporaba diltiazema ne priporoča v času dojenja.

Opravljen je bila primerjalna študija biološke razpoložljivosti v stanju dinamičnega ravnovesja ("steady state") zdravila ALDIZEM 90 mg tablete (Alkaloid) v primerjavi z zdravilom DILZEM 90 mg retard tablete (Warner Lambert). Zaključeno je bilo, da so farmakokinetične lastnosti zdravila ALDIZEM 90 mg tablete ekvivalentne zdravilu DILZEM 90 mg retard tablete. V stanju dinamičnega ravnovesja ("steady state"), pred zaužitjem v odmerku 180 mg, je bila koncentracija diltiazema 39–90 ng/ml. Po zaužitju diltiazema plazemska koncentracija v odvisnosti od časa kaže na postopen dvig koncentracije diltiazema kot tudi vzpostavitev visokih vrednosti koncentracije v plazmi za čas 10–12 ur.

Največja koncentracija diltiazema v plazmi je bila $162,63 \pm 11,94$ ng/ml, prisotnost diltiazema pa je bila ugotovljena še 48 ur po zaužitju. Največja koncentracija diltiazema v plazmi je bila ugotovljena $3,92 \pm 0,88$ ur po zaužitju ALDIZEM tablet. Povprečna vrednost površine pod krivuljo koncentracij v plazmi je bila $2449,83 \pm 482,08$ ng/mlXh za AUC_{0-t} in $2646,98 \pm 541,27$ ng/mlXh za $AUC_{0-\infty}$. Razpolovni čas izločanja in konstanta izločanja za diltiazem sta bili $11,61 \pm 2,50$ ur ter $0,0622 \pm 0,0139$ 1/h po zaužitju ALDIZEM tablet.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakokinetične lastnosti diltiazema so preučevali v številnih *in vitro* in *in vivo* poskusih na izoliranih organih, organizmih in pri ljudeh. Vse raziskave so bile opravljene v skladu z uveljavljenimi metodami.

Študije akutne toksičnosti so bile opravljene na miših, podganah, psih in opicah. Peroralna LD_{50} diltiazemijevega klorida je 415–740 mg/kg telesne mase za miši in 560–810 mg/kg telesne mase za podgane. Pri psih je peroralna LD_{50} diltiazema večja od 50 mg/kg telesne mase, pri opicah pa so odmerki diltiazema nad 360 mg/kg telesne mase letalni. Intravenska LD_{50} diltiazema je 60 mg/kg telesne mase za miši in 38 mg/kg telesne mase za podgane.

Študije kronične toksičnosti so bile opravljene na podganah. Toksikokinetična ocena nivoja diltiazema med 27-tednov dolgo študijo toksičnosti je pokazala, da diltiazem lahko zmerno poveča aktivnost jetrne esteraze. Ker sta aktivnosti jetrne in plazemske esteraze mnogo večji pri podganjih samcih, je to verjetno razlog za pomembno razliko plazemskih profilov diltiazemovih presnovkov med spoloma.

Na mnogih živalskih vrstah so bile opravljene tudi študije, ki obravnavajo teratogene, embriotoksične, kancerogene in mutagene lastnosti. Študije so pokazale, da izpostavljenost zaviralcem kalcijevih kanalčkov med nosečnostjo in po rojstvu lahko spremeni funkcionalen razvoj vazomotorične reaktivnosti podgan. Zaostajanje v rasti in morfološke abnormalnosti, povezane z obtočnimi okvarami, so bile tudi opažene. Te ugotovitve kažejo na to, da je smrtnost zarodkov, opažena v *in vivo* študijah na podganah, delno posledica obtočnih okvar in povezanih morfoloških abnormalnosti.

Druge študije so pokazale abnormalnosti obtoka in morfologije rumenjake vrečke kot tudi srčnega utripa, morfologije srca, glave, nevrnalne cevi, okončin in oblike zarodka. Zarodki so bili tudi zaostali v rasti.

Pri ovčjih zarodkih je diltiazem inhibiral kontrakcije sečnega mehurja in povzročil zastoj urina.

V študiji so bili zarodki *Xenopus* od zgodnje razcepitvene dobe tri dni izpostavljeni različnim zaviralcem kalcijevih kanalčkov, vključno z diltiazemom. Do sedmega dne so se pojavile mnoge razvojne nepravilnosti, ki so prizadele centralni živčni sistem, kot so motnja razvoja sprednjih možganov, sinoftalmija in defekti nevrnalne cevi. Druge nepravilnosti so bile motnja rasti spodnje čeljustnice in malrotacija prebavil kot tudi zmeren edem, ki kaže na motnjo transporta vode in elektrolitov pri nekaterih živalih.

Diltiazem na *Salmonella typhimurium TA 102* ni bil mutagen niti toksičen.

Na kulturah humanih limfocitov diltiazem ni inducirал genotoksičnosti. Diltiazem ni potenciral mutagenosti zdravil proti raku.

Pri *in vivo* in *in vitro* poskusih na celicah sesalcev in *in vitro* poskusih na bakterijah ni bilo mutagenega odgovora.

24-mesečna študija na podganah ni dala dokaza o kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

magnezijev stearat

laktoza monohidrat

makrogol 6000

hidrogenirano ricinusovo olje

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

ALDIZEM 60 mg tablete:

Škatla s 30 tabletami po 60 mg. V vsaki škatli so 3 pretisni omoti iz PVC-Al folije z 10 tabletami.

ALDIZEM 90 mg tablete:

Škatla s 30 tabletami po 90 mg. V vsaki škatli so 3 pretisni omoti iz PVC-Al folije z 10 tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALDIZEM 60 mg tablete: H/94/00136/001
ALDIZEM 90 mg tablete: H/94/00136/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 05. 1994
Datum zadnjega podaljšanja: 20. 01. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 09. 2023