

Adizem CD 120, 180, 240 - Controlled Release Capsules - עדכון עלונים

אנו מבקשים להביא לידיעתכם כי עודכנו העלון לרופא והעלון לצרכן של התכשיר שבנדון.

המרכיב הפעיל: Diltiazem HCl

חוזקים: 120 mg, 180 mg, 240 mg

התוויה: Calcium channel blocker that is indicated for the treatment of hypertension and angina

השינויים המשמעותיים בעלון לרופא שעל פי רוב מהווים החמרה, מפורטים להלן:

באופן השימוש הודגש במפורש כי יש ליטול את הכמוסות במרווחים של 24 שעות (הוראה זו הודגשה גם בעלון לצרכן).
באינטראקציות בין תרופתיות צוין כי דילטiazem עלול להעלות רמות של פניטואין.

תופעות לוואי: **הוספו:** Pruritus, Hypersensitivity, **הורדו:** Gastrointestinal disorder

מינון יתר: הסעיף נערך ו- isorhythmic dissociation הוסף כתסמין אפשרי.

כמו כן נוספו atropine, vasopressors, glucagon כאמצעים לטיפול.

בסעיף Preclinical safety data נוספו פרטים על Genotoxicity and Carcinogenicity

Reproductive and developmental toxicity-ו

השינויים המשמעותיים בעלון לצרכן שעל פי רוב מהווים החמרה, מפורטים להלן:

בהתוויות הנגד הוספו "בעיות בקצב הלב".

אזהרות: הודגש מנגנון פעילות התרופה והחשיבות של איסור לעיסה וכתשישה של הכמוסה ו/או תכולתה, מאחר שהדבר עלול לגרום לשחרור מהיר של החומר הפעיל (מינון יתר) ולבעיות חמורות; מטופלים קשישים עלולים להיות רגישים יותר להשפעות התרופה.

אינטראקציות: **הוספו:** תרופות אנטי-אריטמיות לטיפול בהפרעות בקצב הלב; טריציקליים.

נהיגה ושימוש במכונית: הסעיף שוכתב.

הריון והנקה: אין להשתמש בתרופה גם בנשים שעשויות להרות; אין להניק במהלך הטיפול בתרופה, מאחר שהתרופה עוברת לחלב אם.

שימוש בילדים: תרופה זו אינה מיועדת לילדים.

(במקום: תרופה זו אינה מיועדת בדרך כלל לתינוקות וילדים מתחת לגיל 12).

בדיקות ומעקב: מעקב צמוד יותר (בעיקר אחר קצב הלב), מומלץ בתחילת הטיפול בקשישים ובמטופלים עם אי ספיקת כליות או כבד.

הוספו תסמיני מינון יתר: תסמיני מינון יתר יכולים לכלול: הרגשה רעה, הרגשת עילפון, דפיקות לב איטיות, אובדן הכרה.
תופעות לוואי: צוין כי תגובה אלרגית עלולה להיות חמורה ותופעות עוריות עלולות להשפיע על הגוף כולו; הוספו בשכיחויות שונות: תגובות חמורות של העור (כגון תסמונת סטיבנס-ג'ונסון, נמק אפידרמי רעלני, אריתמה מולטיפורמה) שיכולות לכלול פריחה, כתמים אדומים, שלפוחיות, קשקשת, או קילופים; אודם בעור, גרד, דפיקות לב איטיות, מהירות, חזקות או לא סדירות; הרגשה כללית רעה; שלשולים, הקאות; הרגשת עילפון במיוחד כשנעמדים; עצבנות; יובש בפה; אורטיקריה, אי ספיקת לב, דלקת כבד, תופעות חוץ פירמידליות, דיכאון, בעיות עוריות כגון דלקת עור אלרגית, ירידה בטסיות הדם, בעיות חניכיים כגון דימום, רגישות, הגדלה; דלקת של כלי הדם (לעיתים קרובות מלווה בפריחה בעור); הזעת יתר; לחץ דם נמוך.

למידע המלא יש לעיין בעלונים בשלמותם.

מצ"ב קישור לעלונים המעודכנים בהם מסומנים השינויים המשמעותיים.

יש לציין שהיו שינויים נוספים שאינם מהווים החמרה.

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות (www.health.gov.il), וניתן גם לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת מעבדות רפא בע"מ בטל' 02-5893939, RA@rafa.co.il.

בכבוד רב,

מגר' מיכל וויקוביץ
רוקחת ממונה

Doctor leaflet

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ADIZEM CD 120

ADIZEM CD 180

ADIZEM CD 240

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each **ADIZEM CD 120** capsule contains diltiazem hydrochloride 120 mg.

Each **ADIZEM CD 180** capsule contains diltiazem hydrochloride 180 mg.

Each **ADIZEM CD 240** capsule contains diltiazem hydrochloride 240 mg.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Controlled release capsules.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Calcium channel blocker that is indicated for the treatment of hypertension and angina.

4.2 Posology and method of administration

ADIZEM CD capsules are indicated for use in adults only.

Posology

Dosage requirements may differ between patients with angina and patients with hypertension. In addition, individual patients' responses may vary necessitating careful titration. This range of capsule strengths facilitates titration to the optimal dose.

Adults:

For patients new to diltiazem therapy the usual starting dose is one 240 mg capsule daily.

Patients currently receiving a total daily dose of 180 mg diltiazem (as 90 mg b.d. or 60 mg t.i.d.) and transferring to **ADIZEM CD** capsules should be given the 240 mg capsule (o.d.). A patient receiving 240 mg/day of diltiazem (as 120 mg b.d.) should commence treatment on the 240 mg capsule (o.d.).

Elderly and patients with impaired hepatic and renal function:

For patients new to diltiazem therapy, the usual starting dose is one 120 mg capsule daily. If necessary the dose may be gradually increased but careful monitoring of this group of patients is advised.

Elderly patients transferring to **ADIZEM CD** capsules should receive the same total daily dose of diltiazem, titrating upwards as required.

Paediatric population:

ADIZEM CD capsules are not recommended for children. Safety and efficacy in children have not been established.

Method of administration

Oral

To be taken at 24 hour intervals.

The capsules should be swallowed whole and not chewed.

In order to avoid confusion, it is suggested that patients once titrated to an effective dose using **ADIZEM CD** capsules, should remain on this treatment and should not be changed between different presentations.

ADIZEM CD capsules should not be taken at the same time as an alcoholic beverage (see section 4.5).

4.3 Contraindications

Pregnancy and in women of child bearing capacity. Patients with severe bradycardia (less than 40 bpm), second or third degree heart block, sick sinus syndrome, decompensated cardiac failure, patients with left ventricular failure with pulmonary congestion. Concurrent use with dantrolene infusion because of the risk of ventricular fibrillation (see section 4.5). Hypersensitivity to diltiazem or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

The product should be used with caution in patients with reduced left ventricular function. Patients with bradycardia (risk of exacerbation), first degree AV block or prolonged PR interval should be observed closely.

Diltiazem is considered unsafe in patients with acute porphyria.

Prior to general anaesthesia, the anaesthetist must be informed of ongoing diltiazem treatment. Depression of cardiac contractility, conductivity and automaticity, as well as the vascular dilatation associated with anaesthetics may be potentiated by calcium channel blockers.

Increase of plasma concentrations of diltiazem may be observed in the elderly and in patients with renal or hepatic insufficiency. The contraindications and precautions should be carefully observed and close monitoring, particularly of heart rate, should be carried out at the beginning of treatment.

Calcium channel blocking agents, such as diltiazem, may be associated with mood changes, including depression.

Like other calcium channel antagonists, diltiazem has an inhibitory effect on intestinal motility. Therefore it should be used with caution in patients at risk to develop an intestinal obstruction.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant use contraindicated:

Dantrolene (infusion): Lethal ventricular fibrillation is regularly observed in animals when intravenous verapamil and dantrolene are administered concomitantly. The combination of a calcium antagonist and dantrolene is therefore potentially dangerous (see section 4.3).

Concomitant use requiring caution:

Lithium: Risk of increase in lithium-induced neurotoxicity.

Nitrate derivatives: Increased hypotensive effects and faintness (additive vasodilating effects): In all the patients treated with calcium antagonists, the prescription of nitrate derivatives should only be carried out at gradually increasing doses.

Theophylline: Increase in circulating theophylline levels.

Alpha-antagonists: Increased antihypertensive effects:
Concomitant treatment with alpha-antagonists may produce or aggravate hypotension. The combination of diltiazem with an alpha-antagonist should be considered only with the strict monitoring of the blood pressure.

Amiodarone, digoxin: Increased risk of bradycardia:
Caution is required when these are combined with diltiazem, particularly in elderly subjects and when high doses are used. Diltiazem hydrochloride may cause small increases in plasma levels of digoxin, requiring careful monitoring of AV conduction.

Beta-blockers: Possibility of rhythm disturbances (pronounced bradycardia, sinus arrest), sino-atrial and atrio-ventricular conduction disturbances and heart failure (synergistic effect). Patients with pre-existing conduction defects should not receive the combination of diltiazem and beta-blockers. Such a combination must only be used under close clinical and ECG monitoring, particularly at the beginning of treatment.

Other antihypertensive drugs: Enhanced antihypertensive effect may occur with concomitant use of other antihypertensive drugs (e.g. beta-blockers, diuretics, ACE-inhibitors) or drugs that cause hypotension such as aldesleukin and antipsychotics.

Other antiarrhythmic agents:

Since diltiazem has antiarrhythmic properties, its concomitant prescription with other antiarrhythmic agents is not recommended (additive risk of increased cardiac adverse

effects). This combination should only be used under close clinical and ECG monitoring.

Carbamazepine: Increase in circulating carbamazepine levels:

It is recommended that the plasma carbamazepine concentrations be assayed and that the dose should be adjusted if necessary.

Rifampicin: Risk of decrease of diltiazem plasma levels after initiating therapy with rifampicin: The patient should be carefully monitored when initiating or discontinuing rifampicin treatment.

Anti-H₂ agents (cimetidine, ranitidine): Increase in plasma diltiazem concentrations. Patients currently receiving diltiazem therapy should be carefully monitored when initiating or discontinuing therapy with anti-H₂ agents. An adjustment in diltiazem daily dose may be necessary.

Protease inhibitors (atazanavir, ritonavir): Increase in plasma diltiazem concentrations.

Cyclosporin: Increase in circulating cyclosporin levels:

It is recommended that the cyclosporin dose be reduced, renal function be monitored, circulating cyclosporin levels be assayed and that the dose should be adjusted during combined therapy and after its discontinuation.

General information to be taken into account:

Due to the potential for additive effects, caution and careful titration are necessary in patients receiving diltiazem concomitantly with other agents known to affect cardiac contractility and/or conduction.

Diltiazem is metabolized by CYP3A4. A moderate (less than 2-fold) increase of diltiazem plasma concentration in cases of co-administration with a stronger CYP3A4 inhibitor has been documented. Diltiazem is also a CYP3A4 isoform inhibitor. Co-administration with other CYP3A4 substrates may result in an increase in plasma concentration of either co-administered drug (e.g. cilostazol, ivabradine, sirolimus, tacrolimus). Care should be exercised in patients taking these drugs. Concomitant use of diltiazem with cilostazol and ivabradine should be avoided.

Co-administration of diltiazem with a CYP3A4 inducer may result in a decrease of diltiazem plasma concentrations.

Barbiturates (phenobarbital, primidone): serum levels of diltiazem may be decreased by concomitant usage of CYP3A4 inducers.

Phenytoin: serum levels of diltiazem may be decreased by concomitant usage of CYP3A4 inducers. **Diltiazem may increase serum levels of phenytoin.**

Benzodiazepines (midazolam, triazolam): Diltiazem significantly increases plasma concentrations of midazolam and triazolam and prolongs their half-life. Special care should be taken when prescribing short-acting benzodiazepines metabolized by the CYP3A4 pathway in patients using diltiazem.

Diltiazem may increase bioavailability of tricyclic antidepressants.

Corticosteroids (methylprednisolone): Inhibition of methylprednisolone metabolism (CYP3A4) and inhibition of P-glycoprotein: The patient should be monitored when initiating methylprednisolone treatment. An adjustment in the dose of methylprednisolone may be necessary.

Statins (simvastatin, atorvastatin, lovastatin): Diltiazem is an inhibitor of CYP3A4 and has been shown to significantly increase the AUC of some statins. The risk of myopathy and rhabdomyolysis due to statins metabolised by CYP3A4 may be increased with concomitant use of diltiazem. When possible, a non CYP3A4-metabolised statin should be used together with diltiazem, otherwise close monitoring for signs and symptoms of a potential statin toxicity is required.

ADIZEM CD capsules should not be taken at the same time as alcohol, as it may increase the rate of release of diltiazem from the controlled release preparation. In addition the combination of alcohol and diltiazem may have an additive vasodilatory effect.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There is very limited data from the use of diltiazem in pregnant patients. Diltiazem has been shown to have reproductive toxicity in certain animal species (rat, mice, rabbit). Diltiazem is contraindicated during pregnancy (see section 4.3), as well as in women of child-bearing potential not using effective contraception.

Breast feeding

Diltiazem is excreted in breast milk at low concentrations. Breast-feeding while taking this drug should be avoided. If use of diltiazem is considered medically essential, an alternative method of infant feeding should be instituted.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Diltiazem has been reported to cause adverse reactions such as dizziness (common) and malaise (common), which may impair patients' ability to drive or operate machinery to a varying extent depending on the dosage and individual susceptibility. However, no studies have been performed. Therefore, patients should not drive or operate machinery if affected.

4.8 Undesirable effects

The following frequencies are the basis for assessing undesirable effects:

Very common ($\geq 1/10$);

common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$);

uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$);

rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$);

very rare ($< 1/10,000$);

not known (cannot be estimated from the available data).

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
--	-------------	--------	----------	------	-----------

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>					Thrombocytopenia
<i>Immune system disorders</i>			Hypersensitivity		
<i>Psychiatric disorders</i>			Nervousness, insomnia		Mood changes (including depression)
<i>Nervous system disorders</i>		Headache, dizziness			Extrapyramidal syndrome
<i>Cardiac disorders</i>		Atrioventricular block (may be of first, second or third degree; bundle branch block may occur), palpitations	Bradycardia		Sinoatrial block, congestive heart failure
<i>Vascular disorders</i>		Flushing	Orthostatic hypotension		Vasculitis (including leukocytoclastic vasculitis), hypotension
<i>Gastrointestinal disorders</i>		Constipation, dyspepsia, gastric pain, nausea	Vomiting, diarrhoea	Dry mouth	Gingival hyperplasia, gastrointestinal disorder
<i>Hepatobiliary disorders</i>			Hepatic enzymes increase (AST, ALT, LDH, ALP increase)		Hepatitis
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		Erythema Pruritus		Urticaria	Photosensitivity (including lichenoid keratosis at sun exposed skin areas), angioneurotic oedema, rash, erythema multiforme (including Steven-Johnson's syndrome and toxic epidermal necrolysis), hyperhidrosis, exfoliative dermatitis, acute generalized exanthematous pustulosis, occasionally desquamative erythema with or without fever, allergic dermatitis

	Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known
<i>Reproductive system and breast disorders</i>					Gynecomastia
<i>General disorders and administration site conditions</i>	Peripheral oedema	Malaise, fatigue			

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

4.9 Overdose

The clinical effects of acute overdose can involve pronounced hypotension possibly leading to collapse, sinus bradycardia with or without **isorhythmic dissociation** and atrioventricular conduction disturbances.

The patient should be closely monitored in hospital to exclude arrhythmias or atrioventricular conduction defects.

Treatment in a hospital setting will include gastric lavage and/or osmotic diuresis.

Conduction disturbances may be managed by temporary cardiac pacing.

Hypotension may require correction with plasma volume expanders.

Proposed corrective treatments: **atropine**, **vasopressors**, **positive**-inotropic agents, **glucagon** and calcium gluconate infusion.

Symptomatic bradycardia and high grade atrioventricular block may respond to atropine and isoprenaline.

The formulation employs a prolonged release system which will continue to release diltiazem for some hours.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Selective calcium channel blocker with direct cardiac effects.

ATC Code: C08D B01

Diltiazem is a calcium antagonist. It restricts the slow channel entry of calcium ions into the cell and so reduces the liberation of calcium from stores in the sarcoplasmic reticulum. This results in a reduction in the amount of available intra-cellular calcium and consequently a (1) reduction of myocardial oxygen consumption, (2) dilation of

small and large coronary arteries, (3) mild peripheral vasodilation, (4) negative dromotropic effects, (5) reflex positive chronotropic and inotropic effects due to reflex sympathetic activity are partially inhibited and result in a slight reduction or no change in heart rate.

The antihypertensive effect is due to the reduction in peripheral vascular resistance.

The antianginal effect is due to a reduction in the peripheral resistance, thereby decreasing the after-load, whilst a reduction in the vasomotor tone of the coronary circulation maintains the coronary blood flow. Cardiac contractility and ventricular ejection fraction are unchanged. Diltiazem increases exercise capacity and improves indices of myocardial ischaemia in the angina patient. Diltiazem relieves the spasm of vasospastic (Prinzmetal) angina.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

An oral dose of diltiazem is almost completely absorbed. Despite this, diltiazem has a low bioavailability owing to extensive first pass metabolism. This process is saturable at higher doses of the drug resulting in a non-linear accumulation and higher blood concentrations at steady state than would be anticipated from those following a single dose.

ADIZEM CD capsules reduce the degree of saturation by presenting diltiazem in a retarded fashion therefore eliminating the high peak concentrations of the absorption phase. This allows the capsule to be administered once daily.

In pharmacokinetic studies in healthy volunteers, diltiazem was well absorbed. The controlled release capsules provided prolonged absorption of the drug, producing peak steady state plasma concentrations between 4 and 14 hours post-dose. The availability of diltiazem from **ADIZEM CD** capsules 120 mg (o.d.) relative to a prolonged release 60 mg diltiazem preparation (b.d.) was approximately 79% at steady state. Similarly, the availability of diltiazem from the 240 mg capsule (o.d.) relative to prolonged release 120 mg diltiazem preparation (b.d) was approximately 78%. The extent of absorption of diltiazem was not affected when **ADIZEM CD** capsules were co-administered with a high-fat meal.

Distribution

Diltiazem has a high volume of distribution with typical study results in the range of 3-11 litres/kg. Protein binding is about 80% and is not concentration-dependent at levels likely to be found clinically. Protein binding does not appear to be influenced by phenylbutazone, warfarin, propranolol, salicylic acid or digoxin.

Biotransformation

Diltiazem is extensively metabolised by the liver. The desacetyl metabolite is considered to be approximately 25% to 50% as potent a coronary vasodilator as diltiazem and is present in plasma at concentrations of 10% to 20% of parent.

Elimination

The mean elimination half life of diltiazem is around 4 hours but this is extended from prolonged-release formulations. Mean plasma concentrations in elderly subjects and patients with renal and hepatic insufficiency are higher than in young subjects.

5.3 Preclinical safety data

There are no pre-clinical data of relevance to the prescriber which are additional to that already included in other sections of the SPC.

Genotoxicity and Carcinogenicity

Diltiazem was not genotoxic when tested in vitro in two bacterial mutation tests with and without metabolic activation, and in two clastogenicity assays.

Diltiazem was not carcinogenic in two long term carcinogenicity studies, in rats and mice.

Reproductive and developmental toxicity

Diltiazem was toxic to the developing embryo in studies in mice, rats and rabbits when dosed to the mother at critical stages during organ development. Skeletal malformations occurred in the limbs, tail and ribs of all three species.

Diltiazem had an adverse effect upon male fertility in rats, with decreases in sperm count, sperm motility and epididymal weight, although these effects were reversible on cessation of dosing.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents

Microcrystalline cellulose, Ethylcellulose N10, Colloidal anhydrous silica, Polysorbate 80, Dibutyl sebacate, Magnesium stearate

Capsule shells

Erythrosine, Indigo carmine, Gelatin

In addition **ADIZEM CD 120** contains Quinoline yellow.

6.2 Incompatibilities

None known

6.3 Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C, store in the original package in order to protect from light.

6.5 Presentation

30 capsules.

ADIZEM CD 120 - yellow-red capsules.

ADIZEM CD 180 - blue-red capsules.

ADIZEM CD 240 - purple-red capsules.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

None.

7. **Manufacturer:** Rafa Laboratories Ltd., P.O.Box 405, Jerusalem 9100301

Registration Number: **ADIZEM CD 120:** 1029527680.

ADIZEM CD 180: 1029627681.

ADIZEM CD 240: 1029727682.

The content of this leaflet was approved by the Ministry of Health in December 2011 and updated according to the guidelines of the Ministry of Health in January 2018.

תאריך עדכון העלון	
ינואר 2018	סעיפים שכוללים החמרות: 5.3 ,4.9 ,4.8 ,4.5 ,4.2

אדיזם 120 CD**אדיזם 180 CD****אדיזם 240 CD**

כמוסות בשחרור מבוקר

החומר הפעיל:

כל כמוסה של **אדיזם 120 CD** מכילה 120 מ"ג דילטיאזם הידרוכלוריד (Diltiazem hydrochloride)
 כל כמוסה של **אדיזם 180 CD** מכילה 180 מ"ג דילטיאזם הידרוכלוריד (Diltiazem hydrochloride)
 כל כמוסה של **אדיזם 240 CD** מכילה 240 מ"ג דילטיאזם הידרוכלוריד (Diltiazem hydrochloride)

לרשימת המרכיבים הנוספים ראה סעיף 6.

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.

עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.
 תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מחלתם דומה.

1. למה מיועדת התרופה?

התרופה מיועדת לטיפול ביתר לחץ דם ותעוקת חזה.
קבוצה תרפויטית: חוסם תעלות סידן

2. לפני השימוש בתרופה**אין להשתמש בתרופה אם:**

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל, או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (לרשימת המרכיבים הנוספים, ראה סעיף 6).
- אתה סובל מ**בעיות בקצב הלב** (כגון קצב לב איטי או לא סדיר).
- אתה סובל מאי ספיקת לב.
- את בהריון, מתכננת הריון או מניקה. ראי סעיף 'הריון והנקה'.
- אתה מקבל במקביל הזרקות של דנטרולן (תרופה המשמשת לטיפול במצבים של חום חמור או התכווצויות שרירים חמורות).

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

- לכמוסות אדיזם מנגנון שחרור מבוקר המאפשר לחומר הפעיל להשתחרר בהדרגה במשך 24 שעות. אין ללעוס או לכתוש את הכמוסה או את תכולתה, מאחר שהדבר עלול לגרום לשחרור מהיר של החומר הפעיל (מינון יתר) ולבעיות חמורות. ראה סעיף 'אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר'.
- אין ליטול כמוסות פגומות.
- עליך לדווח על נטילת התרופה לפני כל הליך רפואי שכולל הרדמה כללית.
- מטופלים קשישים עלולים להיות רגישים יותר להשפעות התרופה.
- אם אתה רגיש למזון או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על-כך לרופא לפני נטילת התרופה.

לפני התחלת הטיפול ספר לרופא שלך:

- אם אתה סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד: הלב ו/או כלי הדם, הכבד, הכליה **מערכת השתן**, מערכת העיכול (בעיות במעי).

- אם אתה סובל מפורפירה **חריפה** (מחלת דם נדירה).

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה תרופות אחרות, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את התרופות הבאות (יש לציין כי הרשימה שלהלן מציינת את החומרים הפעילים בתרופות. אם אינך בטוח האם אתה משתמש באחת מהתרופות הללו אנא התייעץ עם הרופא או הרוקח):

- דנטרולן - אין להשתמש במקביל עם אדיזם. ראה סעיף 'מתי אין להשתמש בתרופה'.
- תרופות **אחרות** לטיפול בלחץ דם גבוה, בבעיות לב ו/או כלי הדם, כגון: חוסמי בטא (לדוגמא אטנולול), תרופות משתנות, מעכבי ACE (לדוגמא קפטופריל או אנלפריל); חוסמי אלפא (לדוגמא פרזוסין, הניתן גם לטיפול בהפרעות ערמונית); איברברדין; צילוסטזול; **תרופות אנטי-אריתמיות לטיפול בהפרעות בקצב הלב** לדוגמא אמיודרון, דיגוקסין, קוינידין; ניטראטים (לדוגמא ניטרוגליצרין).
- תרופות העלולות לגרום ללחץ דם נמוך או להאט את קצב הלב (לדוגמא תרופות אנטי-פסיכיות לטיפול בבעיות נפשיות או אלדסלאוקין לטיפול בסרטן הכליה).
- קרבמזפין או פניטואין (לטיפול באפילפסיה/פרכוסים); בנזודיאזפינים (תרופות לשינה או לטיפול בחרדה); תרופות מקבוצת הברביטורטים (**לדוגמא פנוברביטל**); נוגדי דיכאון **טרי-ציקליים** (לדוגמא אימפרמין); ליתיום.
- ריפאמפיצין (לטיפול בשחפת); מעכבי פרוטאז לטיפול באיידס/HIV (לדוגמא ריטונביר או אטזנביר).
- ציקלוספורין, סירולימוס, טקרולימוס (תרופות למניעת דחית שתל או לטיפול בבעיות של מערכת החיסון).
- סטרואידים (לדוגמא מתילפרדניזולון).
- סטטינים להורדת רמות הכולסטרול בדם (כגון: סימבסטטין או אטורבסטטין).
- תרופות נוגדי רצפטור H₂ לטיפול בכיב קיבה, או צרבת (כגון: סימטידין או רניטידין).
- תיאופילין (לטיפול בבעיות נשימה כגון אסטמה).

שימוש בתרופה ומזון: ניתן ליטול את התרופה ללא קשר לזמני הארוחות.
שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול: אין לשותות יינות או משקאות חריפים בתקופת הטיפול בתרופה זו.

נהיגה ושימוש במכוונות: השימוש בתרופה עשוי לגרום לתופעות לוואי שעלולות להשפיע על יכולתך לנהוג או להפעיל מכוונות, כגון סחרחורת והרגשה כללית רעה, או לפגום בערנות (ראה סעיף 4, לרשימת תופעות הלוואי המלאה). תופעות אלה קורות בעיקר בתחילת הטיפול ו/או בהעלאת המינון. במידה ואתה חש בתופעות המשפיעות על יכולתך לנהוג או להפעיל מכוונות, אין לבצע פעולות אלה. **על כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכוונות מסוכנות ובכל פעילות המחייבת ערנות.**

הריון והנקה:

- אין להשתמש בתרופה אם את בהריון או עשויה להרות.
- אין להניק במהלך הטיפול בתרופה, מאחר שהתרופה עוברת לחלב אם.

שימוש בילדים: תרופה זו אינה מיועדת **בדרך כלל לתינוקות ולילדים**. מתחת לגיל 12.

בדיקות ומעקב:

בתקופת הטיפול בתרופה זו יש לערוך בדיקות לחץ דם ותפקוד לב: א.ק.ג. וקצב לב. מעקב צמוד יותר (בעיקר אחר קצב הלב), מומלץ בתחילת הטיפול בקשישים ובמטופלים עם אי ספיקת כליות או כבד.

3. כיצד תשתמש בתרופה

יש להשתמש תמיד לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול.

המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד.

תרופה זו מיועדת למתן פעם אחת ביום (**כל 24 שעות**). יש ליטול את התרופה בשעה קבועה.

אין לעבור על המנה המומלצת.

יש לבלוע את הכמוסה בשלמותה עם **מעט** מים. ניתן ליטול את התרופה ללא קשר לזמני הארוחות.

אין ללעוס או לכתוש את הכמוסה או את **תכולתה!** ראה סעיף 'אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה'.

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר: אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד **לרופא** או לחדר מיון של בית-חולים, והבא אריזת התרופה איתך. **תסמיני מינון יתר יכולים לכלול:** הרגשה רעה, הרגשת עילפון, דפיקות לב איטיות, אובדן הכרה.

אם שכחת ליטול את התרופה:

- אם מזכרת בתוך 4 שעות מהשעה בה היית אמור לקחת את התרופה, יש לקחת את המנה מיד. את המנה הבאה יש ליטול בזמן הרגיל.
- אם אחרת את זמן הנטילה ביותר מ-4 שעות יש להתייעץ עם הרופא בנוגע להמשך הטיפול.
- בשום אופן אין ליטול שתי מנות ביחד!

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא. גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שאתה נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם אתה זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש באדיזם עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי, יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

יש לפנות לרופא מיד במקרים הבאים:

אם מתפתחים תסמינים של תגובה אלרגית חמורה. התסמינים יכולים לכלול: התנפחות הפנים או הגרון; בצקת, קוצר נשימה; פריחה עורית או גרד, שיכולים להשפיע על כל הגוף. **אם מתפתחות תגובות חמורות של העור** (כגון תסמונת סטיבנס-ג'ונסון, נמק אפידרמי רעלני, אריתמה מולטיפורמה) שיכולות לכלול פריחה, כתמים אדומים, שלפוחיות, קשקשת, או קילופים. התגובות יכולות להיות עם או בלי חום. **(שינוי בקצב הלב – אירידה חריגה בלחץ הדם – הפסק הטיפול יש התייחסות בהמשך**

תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש אחד מתוך עשרה):
נפיחות (בצקת) בגפיים (ידיים, רגליים).

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100):

בחילות, כאבי בטן, הפרעות בעיכול, עצירות; סחרחורת, כאב ראש; הסמקה ו/או אודם בעור בפנים; גרד; דפיקות לב איטיות, מהירות, חזקות או לא סדירות; הרגשה כללית רעה; עייפות.

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 1,000):

שלשולים, הקאות; הרגשת עילפון במיוחד כשנעמדים; עצבנות; הפרעות שינה; שינוי ליקויים בבדיקת תפקודי כבד (נראים בבדיקות דם).

תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 10,000):

יובש בפה; אורטיקריה (תגובה עורית של פריחה וגרד).

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):

אי ספיקת לב שיכולה לגרום קוצר נשימה ו/או התנפחות הקרסוליים; דלקת כבד; שינויים במתח (טונוס)

השרירים ו/או ליקויים בתנועה (תופעות חוץ פירמידליות); שינויים במצב הרוח כולל דיכאון; בעיות עוריות כגון

דלקת עור אלרגית, רגישות מוגברת לאור (כולל בעיות עוריות כתוצאה מחשיפה לשמש); ירידה בטסיות הדם

שמעלה את הסיכון לדימומים ו/או חבורות (סימנים כחולים); גדילת שדיים בגברים; בעיות חניכיים כגון

דימום, רגישות, הגדלה; דלקת של כלי הדם (לעיתים קרובות מלווה בפריחה בעור); הזעת יתר; לחץ דם

נמוך.

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או אם אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"כניסה לקישור:

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל-ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש. תנאי אחסון: יש לאחסן באריזה המקורית מתחת ל-25°C.

6. מידע נוסף:

- **נוסף על החומר הפעיל הכמוסות מכילות גם:**

Microcrystalline cellulose, ethylcellulose, colloidal anhydrous silica, polysorbate 80, dibutyl sebacate, erythrosine, indigo carmine, magnesium stearate, gelatin.

אדיזם 120 CD מכיל בנוסף quinoline yellow.

- **כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה?**

כמוסות המכילות גרגירים בצבע לבן קרם.

צבע הכמוסות: אדיזם 120 CD - צהוב/אדום; אדיזם 180 CD - כחול/אדום; אדיזם 240 CD - סגול/אדום. הכמוסות ארוזות במגשיות, 30 כמוסות בקופסה.

- **בעל הרישום:** מעבדות רפא בע"מ, ת.ד. 405, ירושלים 9100301

- **מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:**

אדיזם 120 CD: 1029527680

אדיזם 180 CD: 1029627681

אדיזם 240 CD: 1029727682

עלון זה נבדק ואושר על ידי משרד הבריאות באוקטובר 2011 ועודכן בהתאם להוראות משרד הבריאות בינואר 2018. לשם הפשטות והקלת הקריאה עלון זה נוסח בלשון זכר, אך התרופה מיועדת לשני המינים.

תאריך עדכון העלון	פרקים שהתעדכנו	
ינואר 2018	העלון כולו התעדכן בשל המעבר לפורמט החדש	סעיפים הכוללים החמרות: 2,3,4