

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

♦ **CORTIAZEM RETARD®**

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

- 1 таблета содржи 90 mg дилтиазем хидрохлорид

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- ♦ Филм-обложени таблети

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Cortiazem Retard® е индициран за третман на:

- Хронична стабилна ангина пекторис;
- Есенцијална хипертензија (I и II степен);

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирањето е индивидуално и треба да се прилагоди спрема потребата на пациентот. Почетната доза е 2 пати на ден по 1 таблета (90 mg), со малку течност. Покасно, дозата може постепено да се зголемува, со тоа што максималната дневна доза не треба да биде повисока од 360 mg. Таблетите треба да се проголтаат цели, не смеат да се кршат или жвакаат.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Diltiazem е контраиндициран кај пациенти преосетливи на овој лек и на други блокатори на калциумовите канали, при кардиоген шок, срцева декомпензација, акутен миокарден инфаркт со белодробна конгестија, синдром на синусен чвор, нарушувања во спроводниот систем на срцето - блок од II и III степен (со исклучок кај болните со пејсмејкер), тешка хипотензија (систолен крвен притисок под 90 mm Hg), како и при брадикардии под 55/min.

Бременост и лактација, исто така, претставуваат контраиндикации за употреба на *Diltiazem*.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Diltiazem делува инхибиторно на срцевата спроводливост, поради тоа треба



да се применува со голема претпазливост кај пациенти со AV-блок од I степен и брадикардија. Претпазливост е потребна и при употреба на дилтиазем кај пациенти со лево вентрикуларна дисфункција.

Поради тоа што дилтиазем го намалува периферниот васкуларен отпор и може да предизвика секундарна хипотензија, неопходно е контролирање на крвниот притисок, посебно во почетокот на лекувањето кога дозата се титрира.

Кај пациенти со оштетена хепатална функција и кај постари пациенти, дозата на дилтиазем треба да се намали.

Претпазливост е потребна и кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, иако нема податоци за продолжена елиминација на дилтиазем кај овие пациенти.

Во случај на појава на перзистентни кожни ерупции кои прогредираат до мултиформен еритем и ексфолијативен дерматитис треба да се прекине со употребата на лекот.

Педијатриска употреба: Безбедноста и ефикасноста на дилтиазем кај деца не е утврдена.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

При истовремено давање на *Diltiazem* со антихипертензиви може да дојде до зголемен пад на крвниот притисок. *Diltiazem* дејствува инхибиторно на спроводниот систем на срцето, особено на AV-преносот, поради тоа мора да се води сметка, при неговото истовремено давање со кардиодепресивни лекови и/или инхибитори на AV-спроводливоста (како што се бета-адренергичните блокатори или антиаритмиците) затоа што доаѓа до зголемување на нивното дејство.

Циметидин сигнификантно ја зголемува концентрацијата на дилтиазем во крвта, што може да резултира со кардиоваскуларна токсичност.

Истовремената употреба на дилтиазем и карбамазепин резултира со зголемување на серумските концентрации на карбамазепин за 40-72%.

При истовремена употреба на *Diltiazem* со циклоспорин, кај болни со трансплантиран бубрег, може да дојде до зголемување на концентрацијата на циклоспорин во крвта. Поради тоа е потребно внимателно мониторирање на концентрацијата на циклоспорин во крвта кај оваа група на пациенти.

Дилтиазем ги зголемува плазматските концентрации на пропранолол, кардијални гликозиди и теофилин. При истовремена примена со хинидин можна е појава на хипотонија.

Ензимските индуктори како што се рифампицин, фенитоин, фенобарбитон го забрзуваат метаболизмот, а со тоа и ги намалуваат плазматските концентрации на дилтиазем.

Дилтиазем ги намалува плазматските ниво на литиум и ја потенцира неговата невротоксичност.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Употреба во бременоста (FDA категорија C): дилтиазем не смее да се зема за време на бременост и доење. Кај жените во репродукциониот период треба пред употребата на *Diltiazem* да се исклучи бременост.



4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Во терапевски дози, дилтиазем воглавном добро се поднесува. Познати несакани дејства се јавуваат кај околу 1% од пациентите третирани со дилтиазем.

Кардиоваскуларен систем

Несакани дејства од страна на кардиоваскуларниот систем се јавуваат кај помалку од 1% пациенти што примаат дилтиазем. Најчести се : аритмија, брадикардија, тахикардија, флебитис, конгестивни срцеви оштетувања, асимптоматска асистолија, AV блок и хипотензија.

Гастроинтестинален систем

Од страна на гастроинтестиналниот систем најчесто се јавуваат : гадење (1%), анорексија, повраќање, диареа, абдоминална болка, опстипација, паралитички илеус и диспепсија (2%).

Централен нервен систем

Кај околу 1-5% од пациентите што примаат дилтиазем се јавуваат симптоми од страна на централниот нервен систем. Најчести се: вртоглавица, главоболка, астенија, сомноленција и несоница.

Дерматолошки систем

Кај околу 1% од пациентите се јавува кожен раш, додека фотосензитивни реакции, петехии, уртикарија, хипертрофија на кожа и пруритус се јавуваат кај помалку од 1% пациенти.

Други несакани дејства

Многу ретко можат да се јават : хипергликемија, амблиопија, диспнеа, епистаксис, ринитис, фарингитис, бронхитис, полиурија, циститис, дисменореа и др.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Во случај на предозирање со дилтиазем се јавува : брадикардија, хипотензија, срцев блок и срцеви оштетувања. Во такви случаи неопходно е да се изврши гастрична лаважа и да се даде активен јаглен, со истовремена примена на специфична терапија. При брадикардија или AV-блок од II или III степен се дава и.в. 0.6-1.0 mg атропин сулфат. Ако пациентот не реагира на оваа терапија, со голема претпазливост се дава изопротеренол хидрохлорид. При хипотензија се даваат течности и вазопресорни лекови. При срцеви оштетувања се даваат симпатомиметички лекови, диуретици и лекови со позитивно инотропно дејство.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Дилтиазем хидрохлоридот е блокатор на калциумовите канали од групата на бензотхиазепините. Дилтиазем е високо специфичен блокатор на



калциумовите канали. Во фармакодинамските студии е покажано дека дилтиазем предизвикува дилатација на коронарните крвните садови, со што се зголемува коронарниот проток, делува негативно хронотропно, го продолжува времето на пренесување на импулсите во AV-чвор, додека во однос на другите калциумови антагонисти пројавува слабо инхибиторно дејство на контрактилноста на миокардот.

Дилтиазем предизвикува периферна вазодилатација, го смалува периферниот отпор и го снижува крвниот притисок.

Механизмот на дејство на дилтиазем на срцето и крвните садови е резултат на редукцијата на трансмембранскиот влез на калциум во текот на ексцитацијата во мазните мускулни влакна

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

После орална администрација на конвенционални таблети на дилтиазем хидрохлорид, приближно 80% од оралната доза се абсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Само околу 40% од оралната доза доаѓа во системската циркулација како непроменет лек, бидејќи дилтиазем подлежи на екстензивен метаболизам при неговото прво поминување низ црниот дроб.

Максималните плазматски концентрации на дилтиазем се постигнуваат после 2-3 часа од апликацијата на конвенционални таблети, односно 4-11 часа после апликација на ретард таблети.

Приближно 70-85% од лекот се врзува за плазматските протеини, но само 30-40% се врзуваат за албумините.

Дилтиазем брзо и речиси комплетно се метаболизира во црниот дроб по пат на деацетилација, N-деметилација и O-деметилација до неколку активни (главен активен метаболит е деацетилдилтиазем) и најмалку 5 неактивни метаболити кои исто така подлежат на глукоронидна и/или сулфатна коњугација. Приближно 10-35% од абсорбираната доза се метаболизира до деацетилдилтиазем, на кого отпаѓаат 25-50% од коронарниот вазодилататорен ефект на дилтиазем.

После орална администрација кај здрави доброволци, полуживотот на елиминација на дилтиазем изнесува од 2-11 часа (најчесто 4-6 часа). Меѓутоа, плазматскиот полуживот на неидентификуваните метаболити изнесува приближно 20 часа. Полуживотот на елиминација може лесно да биде продолжен после мултипло орално дозирање.

Приближно 2-4% од лекот се екскретира во урината како непроменет. Останатиот дел од лекот се елиминира преку урината и жолчката, главно во облик на метаболити.

Дилтиазем се излачува во мајчиното млеко во концентрации кои се приближно еднакви на плазматските концентрации на дилтиазем

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Оралната LD₅₀ за дилтиазем хидрохлорид кај глвци изнесува од 415-740 mg/kg, односно од 560-810 mg/kg кај стаорци. После интравенска апликација, LD₅₀ за глвци изнесува 60 mg/kg, односно 38 mg/kg за стаорци.

Кај кучиња, оралната LD₅₀ е поголема од 50 mg/kg, додека дозата од 360 mg/kg била летална за мајмуните.

Акутната летална доза на дилтиазем за луѓе не е позната, меѓутоа, концентрации на лекот во крвта повисоки од 800 ng/ml не биле пропратени



со токсичност

Канцерогено и мутагено дејство: Во 24-месечната студија изведена кај стаорци и 21-месечната студија изведена кај глувци не се регистрирани знаци за карциноген потенцијал на дилтиазем. Исто така, не е регистрирано мутагено дејство во серија на In vitro тестови со дилтиазем

Репродукционите студии со дилтиазем се изведени кај глувци, стаорци и зајаци. При администрација на дилтиазем во дози кои се за 5-10 пати поголеми од препорачаните дневни терапевтски дози кај луѓе, регистрирани се ембриоцидни и фетоцидни ефекти на дилтиазем. Со овие дози во други студии се регистрирани и скелетни абнормалности, како и намален процент на преживување на животните.

Се уште не се изведени адекватни студии за да се утврди влијанието на дилтиазем кај бремени жени.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Lactose monohydrate, Stearic acid, Oleum ricini, Crosscarmellose sodium, Magnesium stearat, Hypromellose 3 cp, Macrogol 6000, Talc, Titanium dioxide, Simethicon.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не се познати.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Пет (5) години од датумот на производство.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 25° C, во оригиналното пакување со цел да се заштити од светлина и влага.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.4 ПАКУВАЊЕ

3 блистери x 10 филм-обложени таблети / sc.

6.5 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

/

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

HEMOFARM A.D.

ул. Београдски пут 66, Вршац, Р. Србија во соработка со Pfizer H.C.P.



7.1 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО - ХЕМИСКО ИНДУСТРИЈА
ПРЕТСТАВНИШТВО Скопје,
ул. Иво Лола Рибар 39/1-1, Скопје, Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ
15-13122/07 од 03.10.2007

**9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА
ОДОБРЕНИЕТО**
23.06.1998

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Мај, 2008.

