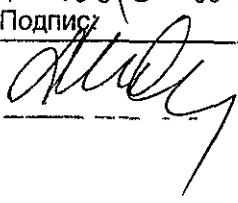


ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	11-0460/20.08.04 Подпис:
3/24.07.07	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
DILTIAZEM ACTAVIS

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Diltiazem Actavis

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в една таблетка с удължено освобождаване: Diltiazem hydrochloride 90 mg.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. 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 УПОТРЕБА

Прилага се перорално, като дозировката се определя от лекуващия лекар.

Обичайната доза е два пъти по една таблетка дневно (на 12 часа) - сутрин и вечер с малко течност.

Стенокардия - 2-4 таблетки дневно (180-360 mg/24h), разделени в два приема през 12 часа.

Артериална хипертония – начална доза, два пъти по 1 табл. през 12 часа (180 mg/24h). Максималният антихипертензивен ефект се наблюдава до четиринадесетия ден от началото на терапията, след което при нужда дозата може да се повиши до 3-4 табл. дневно (270-360 mg/24h), разделени в два приема през 12 часа.

При пациенти в напреднала възраст и такива с увредена чернодробна функция, максималната доза трябва да е 90 mg/24h.

Максималната дневна доза е 360 mg.

Този продукт не се препоръчва за деца. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- свръхчувствителност към diltiazem или някое от помощните вещества;
- сърдечна недостатъчност III-IV степен;
- синдром на болния синусов възел (освен при наличие на имплантиран pacemaker);
- SA-блок, AV-блок II и III степен (освен при наличие на имплантиран pacemaker);
- изразена хипотония или шок (систолично налягане под 90 mmHg);

- брадикардия (сърдечна честота под 55 уд/мин)
- остър миокарден инфаркт (усложнен с брадикардия, хипотония, остра левокамерна недостатъчност).

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Diltiazem се прилага след прецизна оценка на състоянието на сърдечно-съдовата система и след изследване на чернодробната функция под близък лекарски контрол!

При лечение с diltiazem, трябва да се вземе в предвид следното:

- Diltiazem удължава рефрактерния период на AV-възела и в по-малка степен на SA-възела, като това може да доведе до абнормно забавяне на сърдечната честота (особено при пациенти със SS-синдром) или до II-III степен AV-блок.
- При пациенти с предхождащо увреждане на левокамерната функция се наблюдава задълбочаване на застойната сърдечна недостатъчност.
- Може да се яви симптоматична хипотония.
- Може транзиторно да се увеличат трансaminaзите, алкалната фосфатаза и билирубина.
- Поради адитивен ефект върху сърдечната честота, AV провеждането, артериалното налягане и левокамерната функция, при едновременното приложение на diltiazem с бета-блокери е необходим строг лекарски контрол, особено при пациенти с левокамерна дисфункция и/или нарушения в проводимостта.
- Внезапното прекратяване на лечението с diltiazem може да провокира ангинозна симптоматика.
- Ако на пациент, който е на лечение с diltiazem, предстои хирургична интервенция с обща анестезия, анестезиологът трябва да бъде информиран за това лечение.

Употреба при увредена бъбречна и чернодробна функция:

Diltiazem се подлага на интензивен метаболизъм в черния дроб и се екскретира през бъбреците и в изпражненията. Поради това се изисква повишено внимание при лечение с diltiazem на пациенти с увредена бъбречна и чернодробна функция, като при продължителната му употреба е необходимо периодично проследяване на лабораторните показатели.

Дерматологични прояви:

Кожните промени, възникнали по време на лечението с diltiazem обикновено са транзиторни и изчезват, въпреки продължаващото лечение. Все пак при персистиране на кожните реакции, лечението трябва да се прекрати, тъй като са наблюдавани редки случаи на кожни ерупции, прогресиращи до еритема мултиформе и/или ексфолиативен дерматит.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Diltiazem се подлага на биотрансформация от ензимната система цитохром P-450. Поради това едновременното приложение с други медикаменти, които имат същия път на биотрансформация, може да предизвика конкуритивна инхибиция или индукция на метаболизма.

Да се вземат под внимание взаимодействията със следните лекарствени продукти:

Cyclosporin

Едновременното му приложение с diltiazem води до повишаване на плазмените нива на циклоспорина, чрез чернодробно микрозомално инхибиране, и съответно до циклоспорин индуцирана нефротоксичност.

Бета блокери

Едновременното им приложение с diltiazem обикновено се понася добре от пациентите, но поради адитивен ефект върху сърдечната честота, AV провеждането, артериалното налягане и левокамерната функция е необходим строг лекарски контрол, особено при пациенти с левокамерна дисфункция и/или нарушения в проводимостта. Едновременното венозно приложение трябва да се избягва.

Digoxin

Diltiazem променя дигоксиновата фармакокинетика, като повишава плазмените му концентрации, понижава бъбречния му клирънс и удължава плазмения му полуживот, което може да доведе до адитивен ефект върху потискане на проводимостта.

Cimetidine

Циметидин повишава плазмените нива на diltiazem и на неговия метаболит desacetyldiltiazem.

Diazepam

Диазепам предизвиква сигнификантно повишаване на плазмените нива на diltiazem, средно с 20 до 30%.

Amiodarone

Едновременното му приложение с diltiazem има адитивен потискащ ефект върху функцията на синусовия възел и миокардния контрактилитет и може да предизвика синус арест или животозастрашаваща миокардна слабост, особено при пациенти с изразени ритъмно-проводни нарушения, като брадикардия, SS-синдром или частичен AV-блок.

Нитрати с краткотрайно и пролонгирано действие

Diltiazem потенцира действието на нитратните продукти без да увеличава страничните им ефекти.

Carbamazepin

Едновременното им приложение води до повишаване серумните нива на карбамазепин с 40 до 72%, което води до интоксикация при някои пациенти. Това налага строг лекарски контрол при едновременната им употреба.

Rifampin

Съвместното им приложение предизвиква отчетливо понижаване на плазмените концентрации на diltiazem и на неговия терапевтичен ефект.

Quinidine

Diltiazem сигнификантно повишава плазмената концентрация на хинидин, което налага мониториране за нежелани явления и корекция на дозата.

Анестетици

При едновременна употреба на diltiazem с инхалационни анестетици (халотан, изофлуран, енфлуран и др.) могат да се проявят кардиодепресивни ефекти, хипотония и AV-блок.

Статини

Едновременната им употреба с diltiazem трябва да става внимателно, особено при използването на високи дози от двата продукта, тъй като се установява сигнификантно повишаване на плазмените концентрации на статините.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Бременност:

Diltiazem не се прилага по време на бременност.

Употреба по време на кърмене

Diltiazem преминава в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от увреждане на кърмачето, трябва да се вземе решение или за спиране на кърменето или за прекратяване на терапията с diltiazem.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

В началото на лечението с Diltiazem Actavis и при покачване на дозата, може да настъпи по-изразено понижаване на артериалното налягане и да се наблюдава временно поява на замаяност и световъртеж, което да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Diltiazem се понася добре от повечето пациенти и предизвиква по-слабо изразени нежелани реакции в сравнение с другите калциеви антагонисти.

Наблюдавани са следните реакции:

По-чести (с честота >1%): едем (2.4%), главоболие (2.1%), гадене (1.9%), AV блок (1.6%), световъртеж (1.5%), обрив (1.3%), отпадналост (1.2%), уртикария (1%).

Редки (с честота <1%):

Сърдечно-съдови: AV блок I степен, AV блок II и III степен, брадикардия, бедрен блок, застойна сърдечна недостатъчност, ЕКГ промени, зачервяване, хипотония, палпитации, синкоп, тахикардия, камерни екстрасистоли.

Нервна система: амнезия, депресия, нестабилност при ходене, халюцинации, безсъние, нервност, парестезии, сомнолентност, шум в ушите, тремор.

Гастроинтестинални: анорексия, констипация, диария, сухота в устата, диспепсия, жажда, повръщане, покачване на теллото.

Кожни: петехии, фоточувствителност, пруритус, уртикария.

Лабораторни тестове: повишаване на ASAT, ALAT, LDH, СРК и алкална фосфатаза, хипергликемия, хиперурикемия.

Други: амблиопия, диспнея, епистаксис, сърбеж в очите, нарушено либидо, мускулни крампи, никтурия, полиурия, костно-ставни болки.

Има единични съобщения за следните нежелани явления: алопеция, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, екстрапирамидни симптоми, гингивална хиперплазия, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения и пурпура.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

При предозирание могат да се появят някои от следните симптоми: брадикардия, хипотония, AV-блок и сърдечна недостатъчност.

При наблюдаване на някои от симптомите на предозирание е необходимо да се прекрати приема на продукта, да се направи стомашен лаваж и да се назначат активен въглен и симптоматични средства. При екстремна брадикардия, терапия с атропин (0,6-1,0 mg). При продължителен високостепенен AV-блок, поставяне на временен расе maker. За корекция на хипотонията, приложение на вазопресорни лекарствени продукти. При сърдечна слабост се прилагат инотропни продукти (изопреналин, допамин или добутамин) и диуретици. Перитонеалната диализа и хемодиализата са неефективни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС - code C08D B 01

Калциеви антагонисти. Бензотиазепинови производни.

Калциевите йони в съдовата стена опосредстват вазоспастичния ефект на катехоламините, тромбоксана, магнезиевите йони. Diltiazem селективно инхибира трансмембранния клетъчен инфлукс на калциви 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 синуатриалния 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 намаляване на сърдечната честота и на системното артериално налягане при усилие, и чрез дилатиране на епикардните и субендокардни коронарни съдове. Така подобрява кислородния баланс. Diltiazem намалява пред- и следнатоварването на сърцето. Пониженото съпротивление на коронарните съдове улеснява коронарния кръвоток и предотвратява коронарните спазми.

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

Продължителното приложение на diltiazem не води до повишаване в нивото на циркулиращите катехоламини и в активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Diltiazem инхибира реналните и периферните ефекти на ангиотензин II.

Diltiazem потиска калций-зависимата тромбоцитна агрегация.

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

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Diltiazem се резорбира добре от стомашно-чревния тракт. Поради изразен ефект на първо преминаване през черния дроб, неговата бионаличност е около 40%. Тя се увеличава при продължителна употреба и увеличаване на дозата. След единични перорални дози от 30 до 120 mg, установими плазмени нива се регистрират на 30 до 60 мин., а пикови плазмени нива на 2-ри до 4-ти час след приема. Терапевтичните нива се намират в границите 50 до 200 ng/ml. Свързва се с плазмените протеини в 70-80%, от тях с албумините в 35-40%. Биотрансформация се извършва посредством N- и O- деметилиране (чрез цитохром P450 оксидазата), деацетилиране (чрез плазмените и тъканни естерази) и конюгация (чрез сулфатиране и глюкурониране). 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. Биологичният полуживот при орален прием на таблетката със забавено освобождаване е 5-8 часа. За тази лекарствена форма пиковата концентрация се постига от 2 до 5 часа. От 2 до 4 % се елиминират чрез бъбреците в непроменен вид.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Оралната 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 и 38 mg/kg.

Оралната LD₅₀ за кучета е 50 mg/kg, а за маймуни е 360 mg/kg.

Репродуктивни проучвания са провеждани върху мишки, плъхове и зайци. Приложението на високи дози са предизвикали ембрио и фетална смъртност. Има съобщения 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 у плъхове в доза 100 mg/kg дневно и 21 месечно проучване у мишки също орално приложен diltiazem в доза 30 mg/kg дневно не показва канцерогенност.

Мутагенност - не е отчетена мутагенност у клетки от бозайници в опити in vivo и in vitro и в опити при бактерии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Lactose monohydrate

Hypromellose K 15 M

Silica colloidal anhydrous 200

Povidone K 25

Talc

Magnesium stearate

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не са известни.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

5 /пет/ години от датата на производство.

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Таблетки с удължено освобождаване.

По 10 таблетки в блистер. По 5 блистера в картонена кутия.

По 50 таблетки в една опаковка.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис" ЕАД

бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2

София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ

Рег. №: 9600089/22.04.1996г.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

18.04.1996г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Август 2007 г.