

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cortiazem retard[®], 90 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
INN: diltiazem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži:
diltiazem-hidrohlorid 90 mg

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: ricinusovo ulje, hidrogenizovano; laktoza, monohidrat.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete sa produženim oslobađanjem.
Skoro bele, okrugle, bikonveksne film tablete bele boje .

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Simptomatska koronarna bolest srca:
 - Hronična stabilna angina pektoris (angina u naporu)
 - Nestabilna angina pektoris (krešendo angina, angina u miru)
 - Vazospastična angina pektoris (Prinzmetalova angina, varijantna angina)
- Hipertenzija

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Ukoliko nije propisano drugačije, za odrasle osobe važe sledeće preporuke za doziranje:

Koronarna bolest srca

Dva puta dnevno jedna tableta sa produženim oslobađanjem (što odgovara 180 mg diltiazem-hidrohlorida dnevno).

U slučaju nedovoljnog dejstva, doza može postepeno da se povećava na maksimalnih 360 mg diltiazem-hidrohlorida dnevno.

U slučaju dugotrajne terapije i trajnog terapijskog efekta preporučuje se da se u razmacima od 2-3 meseca proveri, da li dnevna doza leka može da se smanji.

Hipertenzija

Dva puta dnevno jedna tableta sa produženim oslobađanjem (što odgovara 180 mg diltiazem-hidrohlorida dnevno).

U slučaju nedovoljnog smanjenja krvnog pritiska, doza može postepeno da se povećava na maksimalnih 360 mg diltiazem-hidrohlorida dnevno.

Nakon postizanja stabilnog antihipertenzivnog efekta preporučuje se da se proverí mogućnost smanjenja doze.

Kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre i/ili bubrega kao i kod starijih pacijenata diltiazem mora da se dozira pažljivo.

Način primene

Tablete sa produženim oslobađanjem treba progutati cele bez žvakanja sa dosta tečnosti (jedna čaša vode), najbolje posle obroka.

Trajanje terapije

Terapija sa diltiazemom je obično dugotrajna.

Do prekida ili izmene u doziranju sme doći samo po preporuci lekara.

Obustavljanje terapije diltiazemom, naročito kod pacijenata sa anginom pektoris, ne sme da bude naglo, već postepeno.

4.3. Kontraindikacije

Diltiazem-hidrohlorid ne sme da se uzima u slučaju:

- preosetljivosti (alergija) na diltiazem-hidrohlorid ili na neku od pomoćnih supstanci leka (videti odeljak 6.1)
- AV bloka II ili III stepena, SA bloka II ili III stepena, sindroma bolesnog sinusnog čvora, osim kod pacijenata sa pejsmejerom
- šoka
- akutnog infarkta miokarda sa komplikacijama (bradikardija, izražena hipotenzija, insuficijencija levog srca)
- manifestne srčane insuficijencije
- atrijalne fibrilcije/atrijalnog flatera i istovremenog postojanja WPW sindroma (povećani rizik od nastanka komorske tahikardije)
- bradikardije (srčana frekvencija u mirovanju manja od 50 otkucaja u minutu)
- trudnoće i dojenja (videti odeljak 4.6)
- istovremene primene sa infuzijom dantrolena (videti odeljak 4.5)
- istovremena primene sa ivabradinom (videti odeljak 4.5)

Za vreme terapije lekom Cortiazem retard ne treba davati istovremeno intravenski beta blokatore.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Savetuje se pažljiv lekarski nadzor kod pacijenata sa:

- AV blokom I stepena ili SA blokom I stepena (rizik od egzacerbacije i retko od kompletnog bloka)
- poremećajem intraventrikularne provodljivosti (npr. blok leve ili desne grane)
- bradikardijom (rizik od egzacerbacije)
- hipotenzijom (sistolni pritisak ispod 90 mmHg)
- oštećenom funkcijom jetre ili bubrega kao i kod starijih pacijenata (produženje poluvremena eliminacije) ove pacijente treba pažljivo pratiti u pogledu krvnog pritiska i srčane frekvencije i ako je potrebno, prilagoditi dozu (videti odeljak 4.2)
- istovremenom oralnom terapijom beta blokatorima (videti odeljak 4.5).

U slučaju istovremene terapije diltiazema sa karbamazepinom, midazolamom, triazolamom, alfentanilom, teofilinom, ciklosporinom A, digoksinom ili digitoksinom treba preventivno obratiti pažnju na simptome predoziranja ovim lekovima (videti odeljak 4.5).

Pre uvođenja u opštu anesteziju, anesteziolog mora biti obavešten da je pacijent na terapiji diltiazemom. Usled primene anestetika, blokatori kalcijumskih kanala mogu izazvati depresiju kontraktilnosti, provodljivosti i automatizma srca kao i vaskularnu dilataciju.

Blokatori kalcijumskih kanala kao što je diltiazem mogu biti povezani sa promenama raspoloženja, uključujući depresiju.

Kao i drugi blokatori kalcijumskih kanala, diltiazem deluje inhibitorno na motilitet creva. Zbog toga se mora koristiti s oprezom kod pacijenata sa rizikom od intestinalne opstrukcije. Ostaci tableta sa produženim oslobađanjem mogu dospeti u stolicu pacijenta, što je svakako bez kliničkog značaja.

Lečenje visokog krvnog pritiska sa ovim lekom zahteva redovnu lekarsku kontrolu.

Pažljivo praćenje je neophodno kod pacijenata sa latentnim manifestnim *diabetes mellitus*-om zbog mogućeg povećanja vrednosti glukoze u krvi.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Cortiazem retard sadrži ricinusovo ulje koje može izazvati stomadne tegobe i dijareju.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Treba uzeti u obzir sledeće interakcije:

Dantrolen (intravenski)

U eksperimentu na životinjama je zabeležena letalna ventrikularna fibrilacija pri istovremenoj intravenskoj primeni verapamila i dantrolena. Zbog toga treba izbegavati istovremenu intravensku primenu dantrolena i diltiazema (videti odeljak 4.3).

Litijum

Diltiazem može da poveća osetljivost na litijum (neurotoksičnost).

Diltiazem-hidrohlorid može da pojača dejstvo istovremeno primenjenih lekova za smanjenje krvnog pritiska.

Kod istovremene primene diltiazema i lekova koji smanjuju snagu miokarda, snižavaju frekvenciju srca i/ili inhibiraju sprovođenje impulsa (AV provodljivost) (npr. beta blokatori, antiaritmici ili srčani glikozidi) moguće je pojačavanje dejstva, npr. veći stepen AV bloka, smanjenje srčane frekvencije, teško smanjenje krvnog pritiska kao i eventualna pojava srčane insuficijencije.

Zato je kod istovremene primene diltiazem-hidrohlorida i ovih lekova indikovano pažljivo praćenje pacijenta. Za vreme terapije sa diltiazem-hidrohloridom ne davati istovremeno intravenski beta blokatore (videti odeljak 4.3).

Diltiazem-hidrohlorid može da inhibira metabolizam lekova koji se metabolišu preko određenih enzima citohroma P-450, naročito onih iz porodice citohroma 3A. Tu spadaju inhibitori HMG CoA reduktaze koji se metabolišu preko CYP3A4, kao što su npr. simvastatin, lovastatin ili atorvastatin. Ovo može dovesti do povećanog i/ili produženog dejstva uključujući i neželjena dejstva tih lekova (npr. rabdomioliza, miozitis ili hepatitis). Ako je moguće, sa diltiazemom treba zajedno koristiti statin koji se ne metaboliše putem CYP3A4; u suprotnom je potrebno pažljivo praćenje znakova i simptoma moguće toksičnosti statina.

Inhibitori mTOR (*engl. mammalian target of rapamycin - rapamicinsko mesto vezivanja kod sisara*):

Nakon istovremene oralne primene 10 mg sirolimusa u obliku rastvora i 120 mg diltiazema, C_{max} i PIK sirolimusa (CYP3A4 supstrat) povećali su se 1, 4, odnosno i 1, 6 puta. Diltiazem može povećati koncentraciju everolimusa u krvi inhibiranjem metabolizma preko CYP3A4 ili inhibiranjem transporta everolimusa iz ćelija creva pomoću P-glikoproteina.

Smanjenje mTOR induktora, kao što su sirolimus, temsirolimus ili everolimus, može biti potrebno ukoliko se istovremeno primenjuju sa diltiazemom.

Za vreme istovremene terapije diltiazem-hidrohloridom, može se povećati vrednost karbamazepina, alfentanila, teofilina, ciklosporina A kao i digoksina i digitoksina u plazmi. Zato preventivno treba obratiti pažnju na simptome predoziranja ovim lekovima, eventualno odrediti koncentraciju leka u plazmi i ako je potrebno smanjiti dozu aktivne supstance (videti odeljak 4.4).

Diltiazem dovodi do značajnog povećanja plazma koncentracije i produženja poluvremena eliminacije midazolama i triazolama. Savetuje se poseban oprez kada se pacijentima na terapiji diltiazemom propisuju kratkododelujući benzodiazepini koji se metabolišu putem CYP3A4 (videti odeljak 4.4).

Rifampicin: Postoji rizik od smanjenja plazma koncentracije diltiazema nakon započinjanja terapije rifampicinom. Treba pažljivo pratiti pacijenta pri započinjanju ili prekidu terapije rifampicinom.

Derivati nitrata: Može doći do pojačanog hipotenzivnog dejstva i osećaja slabosti (dodatni vazodilatatorni efekat). Kod svih pacijenata na terapiji blokatorima kalcijumskih kanala, derivate nitrata treba uvesti samo uz postepeno povećavanje doze.

Istovremena terapija sa antagonistima alfa-adrenergičkih receptora može izazvati ili pogoršati već postojeću hipotenziju. Kombinovanu terapiju diltiazema i antagonista alfa-adrenergičkih receptora treba razmotriti samo uz pažljivo praćenje vrednosti krvnog pritiska.

U slučaju istovremenog davanja diltiazem-hidrohlorida i midazolama ili alfentanila može biti produženo postoperativno trahealno vreme ekstubacije.

U slučaju istovremene primene diltiazem-hidrohlorida i cimetidina ili ranitidina može doći do porasta koncentracije diltiazema-hidrohlorida u plazmi. Treba pažljivo pratiti pacijente na terapiji diltiazemom pri započinjanju ili prekidu terapije antagonistima H_2 -receptora. Može biti neophodno prilagođavanje dnevne doze diltiazema.

U slučaju istovremene primene diltiazem-hidrohlorida i inhalacionih anestetika u retkim slučajevima može doći do hipotenzije ili bradikardije.

Diltiazem-hidrohlorid smanjuje klirens nifedipina. U slučaju istovremene terapije indicovano je pažljivo praćenje pacijenata, eventualno smanjenje doze nifedipina.

U slučaju istovremene terapije sa diazepamom moguće je smanjenje koncentracije diltiazem-hidrohlorida u plazmi, čiji je uzrok verovatno smanjenje resorpcije.

Istovremena primena sa ivabradinom je kontraindikovana zbog dodatnog efekta diltiazema na smanjenje srčane frekvencije (videti odeljak 4.3).

Kada se primenjuje zajedno sa fenitoinom, diltiazem može povećati koncentraciju fenitoina u plazmi. Preporučuju se praćenje fenitoina u plazmi.

Istovremenu primenu acetilsalicilata (ASA i LAS) sa diltiazemom treba razmotriti sa oprezom zbog povećanog rizika od krvarenja usled potencijalnog aditivnog efekta na agregaciju trombocita.

Kardiovaskularni efekti kao što je hipotenzija pri intravenskoj primeni jonskih kontrastnih sredstava, mogu se povećati kod pacijenata koji su na terapiji diltiazemom.

Poseban oprez je potreban kod pacijenata koji istovremeno primaju diltiazem i rentgen kontrastna sredstva.

Diltiazem zato ne treba primenjivati zajedno sa nekom od navedenih supstanci bez jasnih preporuka lekara.

Napomena:

Nakon transplantacije posebno obratiti pažnju:

Koncentracija ciklosporina A u plazmi može da se poveća pri istovremenoj terapiji sa diltiazemom. Pri trajnoj terapiji ciklosporinom A i diltiazem-hidrohloridom (oralno) potrebno je redukovati doze ciklosporina A radi održavanja konstantnih vrednosti ciklosporina A u plazmi. Redukovanje doze mora biti individualno pod kontrolom koncentracije ciklosporina A pomoću specifične metode (npr. pomoću monoklonskih antitela).

Opšte informacije koje treba uzeti u obzir

Zbog mogućnosti aditivnih efekata, kod pacijenata koji dobijaju diltiazem zajedno sa drugim lekovima za koje je poznato da mogu da utiču na srčanu kontraktilnost i/ili sprovođenje impulsa, potreban je poseban oprez i pažljiva titracija doze.

Diltiazem se metaboliše putem CYP3A4. U slučajevima zajedničke primene sa jačim inhibitorom CYP3A4 postoje izveštaji o znatnom povećanju (manje od dva puta) koncentracije diltiazema u plazmi. Diltiazem je takođe i inhibitor CYP3A4 izoformi. Zajednička primena sa drugim CYP3A4 supstratima može da dovede do povećanja plazma koncentracije oba primenjena leka. Zajednička primena diltiazema sa nekim induktorom CYP3A4 može da dovede do smanjenja koncentracije diltiazema u plazmi.

Glukokortikoidi (metilprednizolon): inhibicija metabolizma metilprednizolona (CYP3A4) i inhibicija P-glikoproteina. U slučaju uvođenja terapije sa metilprednizolom, pacijenta treba adekvatno pratiti. Možda će biti neophodno prilagođavanje doze metilprednizolona.

Sok od grejfruta treba pratiti zbog povećanih neželjenih dejstava diltiazema. Ako se sumnja na interakciju sok od grejfruta treba izbegavati.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Za vreme trudnoće i dojenja diltiazem-hidrohlorid se ne sme uzimati.

Trudnoća

Ne postoji dovoljno iskustava o primeni diltiazem-hidrohlorida na trudnicama. Nakon primene diltiazem-hidrohlorida u prvom trimestru, kod dva slučaja postoje izveštaji o kardiovaskularnim defektima kod novorođenčadi. Studije sprovedene na životinjama sa diltiazem-hidrohloridom pokazale su reproduktivnu toksičnost uključujući teratogene efekte (videti odeljak 5.3). Iz tog razloga je kontraindikovano uzimanje diltiazem-hidrohlorida u trudnoći (videti odeljak 4.3). Kod žena u reproduktivnom periodu pre terapije sa diltiazem-hidrohloridom mora se isključiti moguća trudnoća. Za vreme terapije diltiazem-hidrohloridom moraju biti preduzete odgovarajuće mere kontracepcije.

Dojenje

S obzirom da se izlučuje u majčino mleko, kontraindikovana je primena diltiazema za vreme dojenja. Ako se primena diltiazem-hidrohlorida smatra neophodnom mora se prekinuti dojenje (videti odeljak 4.3).

Fertilitet

Na osnovu *in vivo* i *in vitro* studija (videti odeljak 5.3) u slučaju dugotrajne primene diltiazem hidrohlorida, ne mogu se isključiti reverzibilni poremećaji fertiliteta muškaraca.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ovaj lek može i u slučaju uobičajene upotrebe da promeni sposobnost reagovanja, naruši sposobnost aktivnog učešća u saobraćaju, rukovanja mašinama ili rada bez sigurnog oslonca. Ovo u pojačanoj meri važi

na početku terapije, kod povećanja doze i promene leka kao i u interakciji sa alkoholom. Nisu sprovedene odgovarajuće studije.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su klasifikovana prema učestalosti na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>					Alergijske reakcije kao što su eozinofilija i limfadenopatija	Trombocitopenija
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>					Hiperglikemija***	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>				Nervoza, insomnija, halucinacije, depresivne promene raspoloženja zbunjenost, poremećaj sna		Promene raspoloženja (uključujući depresiju)
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Glavobolja, vrtoglavica umor, osećaj slabosti				Ekstrapiramidalni sindrom, mioklonus
<i>Kardijalni poremećaji</i>		AV blok** (I, II ili III stepena; blok grane Hisovog snopa), palpitacije, edemi oko skočnog zgloba	Bradikardija*		SA blok**, hipotenzija, sinkopa, smanjen minutni volumen srca ili srčana insuficijencija	
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Naleti crvenila	Ortostatska hipotenzija			Vaskulitis (uključujući leukocitoklastični vaskulitis)
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		Opstipacija dispepsija, gastrični bol, nauzeja	Gastrointestinalne tegobe (povraćanje, gorušica, dijareja)	Suva usta	Hiperplazija gingive	

<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			Povećanje vrednosti enzima jetre (AST, ALT, LDH, γ -GT) i alkalne fosfataze kao znaka akutnog oštećenja jetre *			Hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Eritem, alergijske kožne reakcije kao što su crvenilo kože, svrab i egzantem		Urtikarija	Teške alergijske kožne reakcije kao što su <i>erythema exsudativum multiforme</i> , <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> , epidermalna nekroliza (<i>Lyell-ov sindrom</i>), promene na koži nalik na <i>lupus erythematoses</i>	Fotosenzitivnost (uključujući lihenoidnu keratozu delova kože izloženih suncu), angioneurotski edem, osip, znojenje, ekfolijativni dermatitis, akutna egzantematozna pustuloza, povremeno <i>erythema desquamativum</i> sa ili bez povišene telesne temperature
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>					Poremećaj potencije	Ginekomastija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Periferni edemi	Opšti poremećaj raspoloženja				

Za vreme dužeg trajanja terapije može veoma retko da se javi hiperplazija gingiva (voditi računa o oralnoj higijeni) koja se nakon ukidanja diltiazema potpuno povlači.

*Preporučuje se da se parametri funkcije jetre proveravaju u pravilnim razmacima.

**Naročito u višem opsegu doza i/ili u slučaju postojećeg oboljenja srca.

***Na ovo bi pre svega trebalo da obrate pažnju pacijenti koji imaju diabetes mellitus.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje diltiazem-hidrohloridom može dovesti do teške hipotenzije, bradikardije sa ili bez izoritmičke disocijacije, srčane insuficijencije, AV bloka sve do srčanog zastoja.

Terapijske mere u slučaju predoziranja

Do sada nije poznat specifičan antidot; terapija zavisi od kliničkih simptoma.

Treba iskoristiti sve mogućnosti primarne eliminacije putem gastrične lavaže, povraćanja itd.

Vitalni parametri moraju da se prate tj. koriguju u uslovima intenzivne nege u slučaju:

- pada krvnog pritiska: postavljanje pacijenta u horizontalni položaj, nadoknada volumena, eventualno intravensko davanje simpatomimetika (npr. dopamin, dobutamin, noradrenalin)
- bradikardije, AV bloka II ili III stepena: intravensko davanje parasimpatolitika (npr. atropina) ili simpatomimetika (npr. orciprenalina), eventualno privremena terapija pejsmejkerom
- znakova srčane insuficijencije: kompenzacija intravenskim davanjem glikozida digitalisa, diuretika, eventualno terapija pejsmejkerom ili defibrilacija.

Sekundarna eliminacija: kontinuirana membranska separacija plazme pomoću plazmafereze sa humanim albuminom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Blokatori kalcijumskih kanala

ATC šifra: C08DB01

Diltiazem-hidrohlorid spada u grupu blokatora kalcijumskih kanala. Ovi lekovi blokiraju ulazak kalcijuma kroz ćelijsku membranu. Diltiazem-hidrohlorid deluje kao blokator kalcijumskih kanala glatke muskulature, naročito krvnih sudova. Zbog vazodilatacije diltiazem-hidrohlorid izaziva smanjenje ukupnog perifernog otpora, čime se smanjuje naknadno opterećenje srca (smanjenje *afterload-a*). Dovodi do smanjenja krvnog pritiska.

Diltiazem-hidrohlorid kao blokator kalcijumskih kanala ima izraženi efekat na miokard. U terapijskim koncentracijama, diltiazem-hidrohlorid ima direktno negativno hronotropno dejstvo na srce, tako da inhibira refleksno povećanje srčane frekvencije. Diltiazem-hidrohlorid takođe usporava atrioventrikularno sprovođenje. Dovodi do negativnog inotropnog efekta kontraktilnosti miokarda.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon oralne primene diltiazem-hidrohlorid se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta 80 do 90%.

Diltiazem-hidrohlorid podleže intenzivnom metabolizmu prvog prolaska, tako da je sistemska bioraspoloživost samo oko 40%. Maksimalna koncentracija diltiazem-hidrohlorida u plazmi kod oralnog davanja postiže se nakon 3 do 4 sata. Volumen distribucije diltiazem-hidrohlorida iznosi oko 5 L/kg telesne mase. Vezivanje za proteine plazme iznosi 70 do 85%, pri čemu se 35 do 40% vezuje za albumine.

Diltiazem-hidrohlorid se skoro u potpunosti metaboliše u jetri sledećim načinima biotransformacije:

- deacetilacija u primarne metabolite I
- oksidativna O- i N-demetilacija
- konjugacija fenolskih metabolita.

U poređenju sa nepromenjenom supstancom, primarni metaboliti N-dezmetil-diltiazem i dezacetil-diltiazem pokazuju slabije farmakološko dejstvo, oko 20% odnosno oko 25 do 50% efikasnosti diltiazem-hidrohlorida. Ostali metaboliti su farmakološki neaktivni. U slučaju da postoje poremećaji funkcije jetre može se očekivati odložen metabolizam.

Diltiazem-hidrohlorid se izlučuje putem bubrega u obliku svojih konjugovanih metabolita oko 70%, a u nemetabolisanom obliku manje od 4%, ostatak se eliminiše putem fecesa.

Poluvreme eliminacije diltiazem-hidrohlorida iznosi u proseku 6 sati, mada može da varira u rasponu od 2 do 11 sati. Poluvreme eliminacije diltiazem-hidrohlorida može da bude produženo naročito kod starijih pacijenata i pacijenata sa poremećajem funkcije jetre.

Kod ponovljene aplikacije, diltiazem-hidrohlorid, kao i metabolit dezacetil-diltiazem pokazuju neznatnu akumulaciju u plazmi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Detaljna ispitivanja mutagenosti u *in vivo* i *in vitro* uslovima kao i kancerogenosti *in-vivo* dala su negativne rezultate.

Diltiazem-hidrohlorid kod miševa, pacova i zečeva imao je embrioletalne i teratogene efekte (malformacije kičme i ekstremiteta) i smanjio je fertilitet kod pacova. Dodatno je kod pacova nakon intraperitonealnog davanja velikih doza uočena je mala incidencija kardiovaskularnih defekata. Primena leka na kraju graviditeta dovodila je kod pacova do distokije i do povećane perinatalne smrtnosti potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete sa produženim oslobađanjem:

- Laktoza, monohidrat
- Stearinska kiselina
- Ricinusovo ulje, hidrogenizovano
- Karmeloza-natrijum
- Magnezijum-stearat

Omotač tablete sa produženim oslobađanjem:

- Hipromeloza 3 cP
- Makrogol 6000
- Talk
- Titan-dioksid (E171, C.I.77891)
- Simetikon

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate inkompatibilije.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25° C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/AL folije sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera po 10 tableta sa produženim oslobađanjem (ukupno 30 tableta sa produženim oslobađanjem).

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka i otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM A.D. VRŠAC
Beogradski put b.b. Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:
515-01-03832-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 16.01.1986.
Datum poslednje obnove dozvole:
07.06.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2018.