

ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДИЛТИАЗЕМ РЕТАРД

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ
ДИЛТИАЗЕМ РЕТАРД

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ
Diltiazem

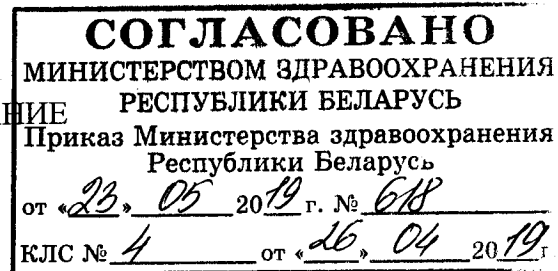
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы пролонгированного действия 90 мг

Описание: твердые желатиновые капсулы № 4 желтого цвета.

Капсулы пролонгированного действия 180 мг

Описание: твердые желатиновые капсулы № 2 розового цвета.



СОСТАВ

Одна капсула содержит:

Активное вещество: дилтиазема гидрохлорид (в форме пеллет) – 90 мг или 180 мг.

Вспомогательные вещества: пеллеты нейтральные (сахароза), сополимер аммония метакрилата (типа А и В), парафин, тальк.

Состав оболочки капсулы желтого цвета: желатин, титана диоксид (E171), хинолиновый желтый (E104), апельсиновый желтый (E110).

Состав оболочки капсулы розового цвета: желатин, титана диоксид (E171), апельсиновый желтый (E110), пунцовый 4R (E124), бриллиантовый черный (E151), патентованный голубой (E131).

КОД ПРЕПАРАТА ПО АТХ

C08DB01

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Селективные блокаторы кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце. Бензотиазепиновые производные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Селективный блокатор кальциевых каналов III класса, производное бензотиазепина. Оказывает антиангинальное, гипотензивное и антиаритмическое действие. Уменьшает сократимость миокарда, замедляет АВ-проводимость, уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС), снижает потребность миокарда в кислороде, расширяет коронарные артерии, увеличивает коронарный кровоток. Снижает тонус гладкой мускулатуры периферических артерий и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

Снижает внутриклеточное содержание ионов кальция в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, снижает ЧСС, может оказывать незначительный отрицательный инотропный эффект, увеличивает коронарный, мозговой и почечный кровоток. В концентрациях, при которых отсутствует отрицательный инотропный эффект, вызывает релаксацию гладкой мускулатуры коронарных сосудов и дилатацию крупных и мелких артерий.

Антиангинальный эффект обусловлен улучшением кровоснабжения миокарда и снижением его потребности в кислороде в результате снижения ОПСС, системного АД (постнагрузки), снижения тонуса миокарда и увеличения времени диастолического расслабления левого желудочка.

Антиаритмическое действие обусловлено подавлением транспорта ионов кальция в тканях сердца, что приводит к удлинению эффективного рефрактерного периода и замедлению про-

7249 - 2019

ведения в AV-узле (у больных с СССУ, людей пожилого возраста, у которых блокада кальциевых каналов может препятствовать генерации импульса в синусовом узле и вызывать синоатриальную блокаду). Нормальный предсердный потенциал действия или внутрижелудочковое проведение не изменяются (на нормальный синусный ритм обычно не влияет), но при снижении амплитуды сокращения предсердий скорость деполяризации и скорость проведения уменьшаются. Антероградный эффективный рефрактерный период в дополнительных обходных пучках проведения может укорачиваться.

Гипотензивное действие обусловлено дилатацией резистивных сосудов и снижением ОПСС. Степень снижения АД коррелирует с его исходным уровнем (при колебаниях АД в пределах нормальных значений отмечается минимальное влияние на АД). Редко вызывает постуральную артериальную гипотензию и рефлекторную тахикардию. Не изменяет или незначительно снижает максимальную ЧСС при нагрузке. Длительная терапия не приводит к гиперкатехоламинемии, увеличению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Уменьшает почечные и периферические эффекты ангиотензина II. Способствует диастолическому расслаблению миокарда при артериальной гипертензии, ИБС, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии.

Незначительно влияет на гладкую мускулатуру ЖКТ. В течение длительной (8 мес.) терапии не развивается толерантность. Не влияет на липидный профиль крови.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Дилтиазем Ретард показан для лечения артериальной гипертензии. Препарат может использоваться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными препаратами. Дилтиазем Ретард показан для лечения стабильной и вазоспастической стенокардии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Капсулы принимают перед едой, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Режим дозирования устанавливают индивидуально.

Препарат назначают в суточной дозе 180-360 мг, разделенной на 2 приема. При переходе на длительную поддерживающую терапию доза препарата может быть уменьшена до 180 мг один раз в сутки, утром. Максимальная суточная доза - 360 мг. Продолжительность лечения определяется врачом.

Пациенты со стенокардией, особенно после длительного лечения или шунтирования, не должны резко прекращать прием дилтиазема, дозу необходимо снижать постепенно.

Пожилым пациентам можно назначать обычную дозу начиная с нижней величины диапазона доз. При необходимости дозу следует скорректировать в зависимости от индивидуальной переносимости и состояния функции печени и почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести можно назначать обычную дозу препарата. При необходимости дозу следует скорректировать в зависимости от индивидуальной переносимости.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести можно назначать обычную дозу препарата. При необходимости дозу следует скорректировать в зависимости от индивидуальной переносимости.

Дети

Данные относительно применения дилтиазема среди детей отсутствуют. По этой причине, детям не следует принимать данное лекарственное средство.

ПОВОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции классифицируются в зависимости от частоты, используя следующие условные обозначения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и

< 1/100); редко ($\geq 1/10000$ и < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных).

Кровеносная и лимфатическая система: частота неизвестна - тромбоцитопения.

Психические расстройства: нечасто - нервозность, бессонница.

ЦНС: часто - головные боли, головокружения; частота неизвестна - экстрапирамидный синдром.

Сердечно-сосудистая система: часто - атриовентрикулярная блокада (может быть первой степени, второй или третьей, возможно появление ветви блокады), сердцебиение, эритема лица; нечасто - брадикардия, ортостатическая гипотензия; частота неизвестна - блокада синусного узла, застойная сердечная недостаточность, васкулит (в том числе лейкоцитокластический васкулит).

Желудочно-кишечный тракт: часто - запор, диспепсия, боль в животе, тошнота; нечасто - рвота, диарея; редко - ксеростомия; частота неизвестна - гиперплазия десен.

Гепатобилиарная система: нечасто - увеличение сывороточных значений ферментов печени (AST, ALT, LDH, ALP); частота неизвестна - гепатит.

Кожа и подкожная клетчатка: часто - сыпь; редко - крапивница; частота неизвестна - светочувствительность (в том числе лихеноидный кератоз на участках кожи подвергнутых солнечному воздействию), отек Квинке, переходящая кожная сыпь, полиморфная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), потливость, эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез, десквамативная эритема с или без повышенной температуры.

Половая система и молочные железы: частота неизвестна - гинекомастия.

Прочие: очень часто - периферический отек; часто - общее недомогание.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

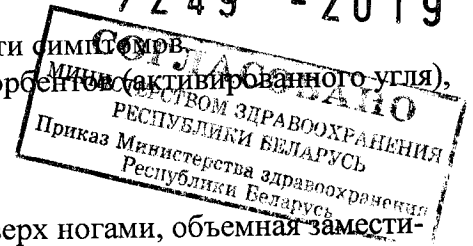
- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ;
- гиперчувствительность к производным бензотиазепина;
- кардиогенный шок;
- острый инфаркт миокарда с рентгенологически подтвержденным застоем в легких;
- хроническая сердечная недостаточность умеренной или тяжелой степени тяжести (NYHA III и IV);
- острая сердечная недостаточность;
- гемодинамически значимый аортальный стеноз;
- выраженные нарушения сердечной проводимости (синдром слабости синусового узла (СССУ), синоаурикулярная блокада и атриовентрикулярная блокада II и III степени, кроме пациентов с функционирующим кардиостимулятором);
- синдром преждевременного возбуждения желудочков (синдром Вольфа-Паркинсона- Уайта и Лауна-Ганого-Левина) с трепетанием предсердий или фибрилляцией предсердий (риск желудочковой тахикардии);
- одновременное внутривенное введение бета-адреноблокаторов;
- совместное применение с дантролоном при его внутривенном введении;
- артериальная гипотензия (систолическое давление ниже 90 мм рт. ст.);
- выраженная брадикардия (при частоте сердечных сокращений менее 50 уд/мин);
- возраст до 18 лет (отсутствие соответствующих клинических данных);
- беременность;
- лактация;
- тяжелое нарушение функции печени и почек.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Токсическая доза для человека не известна. Препарат достаточно быстро метаболизируется в организме и содержание в крови дилтиазема после приема стандартной дозы может варьировать в десять раз.

В случае передозировки дилтиазема может возникнуть гипотензия, брадикардия, атриовентрикулярная блокада и сердечная недостаточность.

Лечение передозировки зависит от типа и степени тяжести симптомов. Помимо промывания желудка и лечения с помощью адсорбентов (активированного угля), могут потребоваться следующие меры:



Низкое кровяное давление

Горизонтальное положение пациента с приподнятыми вверх ногами, объемная заместительная терапия, допамин или норэпинефрин, при необходимости.

Брадикардия, атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени

Атропин, изопrenalин, орципrenalин, кардиостимулятор при необходимости.

Сердечная недостаточность

Изопротеренол, допамин, добутамин, диуретики.

Остановка сердца

Непрямой массаж сердца, искусственная вентиляция легких, ЭКГ-мониторинг, последующие неотложные меры, такие как дефибрилляция или сердечный стимулятор.

Симптомы интоксикации, очень хорошо купируются внутривенным введением 10-20 мл 10% раствора глюконата кальция при необходимости.

Выведение активного вещества с помощью гемодиализа невозможно по причине высокой способности к связыванию с белками (примерно 80%).

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Сердечная проводимость

Дилтиазем продлевает рефрактерный период AV-узла, без существенного продления времени реполяризации синусового узла за исключением пациентов с синдромом слабости синусового узла. Этот эффект редко может привести к брадикардии (особенно у пациентов с синдромом слабости синусового узла) или к атриовентрикулярной блокаде второй или третьей степени (13 из 3290 пациентов или 0,40%). Одновременное применение дилтиазема с бета-блокаторами или с дигиталисом может привести к дополнительным воздействиям на функцию сердечной проводимости.

Застойная сердечная недостаточность

Несмотря на то, что дилтиазем имеет отрицательный инотропный эффект на изолированных тканях у животных, гемодинамические исследования, проведенные на людях с нормальной функцией желудочков, не показали снижения сердечного индекса и существенного негативного влияния на сократительную способность (dp/dt). При пероральном применении дилтиазема у пациентов с нарушениями функции левого желудочка (фракция выброса $24\% \pm 6\%$), было зафиксировано улучшение показателей функции левого желудочка без значительного снижения сократительной функции (dp/dt). Опыт монотерапии дилтиаземом или комбинированная терапия с бета-блокаторами у пациентов с желудочковой недостаточностью очень ограничен. Таким образом, применение препарата у данных пациентов должно осуществляться с осторожностью.

Гипотензия

Снижение артериального давления, ассоциированное с применением препарата, может иногда проявляться в виде симптоматической гипотензии.

Острые заболевания печени

Небольшое увеличение уровня трансаминаз с увеличением или без увеличения уровня щелочной фосфатазы и билирубина наблюдалось в клинических исследованиях. Данные явления, как правило, были преходящими и исчезали даже при продолжении терапии дилтиаземом. В редких случаях были замечены значительные увеличения таких ферментов, как щелочная фосфатаза, LDH, SGOT, SGPT, а также и другие явления, соответствующие

острым заболеваниями печени. Данные реакции наблюдались сразу после начала терапии (1-8 недели) и носили обратимый характер после прекращения приема препарата. Дилтиазема гидрохлорид метаболизируется в основном в печени и выводится из организма через почки и желчь. При длительном лечении необходимо контролировать лабораторные показатели почечной и печеночной функции. Препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек или печени. В исследованиях на крысах и собаках с острой и подострой стадией заболевания при приеме больших доз дилтиазема, было выявлено проявление токсичности, связанное с повреждением печени. В специальных исследованиях прием дозы 125 мг/кг и выше, у крыс вызывал гистологические изменения в печени, которые были обратимы при прекращении приема препарата. У собак прием дозы 20 мг/кг, также был связан с изменениями печени, однако эти изменения были обратимы при продолжении приема препарата.

Дерматологические побочные реакции являются временными и могут исчезнуть, даже при продолжении лечения дилтиаземом. Однако были выявлены редкие случаи кожных реакций с последующим развитием полиморфной эритемы и / или эксфолиативного дерматита. Если дерматологические реакции сохраняются, лечение следует прекратить.

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения дилтиазема у детей не изучались.

Применение у пожилых пациентов

Клинические исследования дилтиазема не включают достаточное количество пациентов в возрасте старше 65 лет для выявления различий в реакции по сравнению с более молодыми пациентами. В других исследованиях не было выявлено различий в реакции у пожилых и молодых пациентов.

В целом, подбор дозы для пожилых пациентов необходимо проводить с осторожностью, начиная с минимальных доз, учитывая возможное снижение функции печени, почек, сердца, а также влияние сопутствующей терапии и других болезней.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами (в т.ч. с пропранололом, атенололом, метопрололом, пиндололом, соталолом) возможно аддитивное кардиодепрессивное действие наряду с усилением у большинства пациентов антиангинального действия. У пациентов с предшествующим нарушением функции левого желудочка или нарушениями проводимости повышен риск развития тяжелой и угрожающей брадикардии.

Дилтиазем ингибирует метаболизм пропранолола, метопролола, но не атенолола.

При одновременном применении с амиодароном усиливается отрицательное инотропное действие, брадикардия, нарушение проводимости, АВ-блокада.

Поскольку дилтиазем ингибирует изофермент СYP3A4, который участвует в метаболизме аторвастатина, ловастатина и симвастатина, теоретически возможны проявления лекарственного взаимодействия, обусловленные повышением концентраций статинов в плазме крови. Описаны случаи развития рабдомиолиза.

При одновременном применении с буспироном повышается концентрация буспирона в плазме крови, усиливаются его терапевтические и побочные эффекты.

При одновременном применении с векурония хлоридом возможно увеличение продолжительности нейромышечной блокады.

При одновременном применении с дигоксином, дигитоксином возможно повышение концентраций дигоксина и дигитоксина в плазме крови.

При одновременном применении с имипрамином повышается концентрация имипрамина в плазме крови и возникает риск развития нежелательных изменений на ЭКГ. Полагают, что дилтиазем таким же образом взаимодействует с тримипрамином и нортриптилином.

При одновременном применении с инсулином возможно уменьшение эффективности инсулина.

Вследствие ингибирования метаболизма противосудорожных средств в печени под влиянием дилтиазема и снижения их клиренса из организма возможно повышение концентрации карбамазепина и фенитоина в плазме крови с риском развития токсического действия. При одновременном применении с лития карбонатом описаны случаи развития острого синдрома паркинсонизма, психоза.

При одновременном применении с мидазоламом, триазоламом повышается их концентрация в плазме крови и усиливаются их эффекты.

При одновременном применении с натрия амидотризоатом, нифедипином усиливается антигипертензивное действие.

Рифампицин индуцирует активность ферментов печени, ускоряя метаболизм дилтиазема, что приводит к уменьшению его эффективности.

При одновременном применении с теofilлином возможно небольшое уменьшение метаболизма теofilлина в печени.

При одновременном применении с цизапридом повышается его концентрация в плазме крови и усиливается его кардиотоксичность.

При одновременном применении дилтиазем ингибирует метаболизм циклоспорина в печени, что приводит к повышению его концентрации. При этом отмечено увеличение проявлений нефротоксичности и усиление иммунодепрессивного действия.

При одновременном применении с циметидином возможно усиление эффектов дилтиазема.

При одновременном применении с энфлураном отмечены случаи нарушения AV-проводимости миокарда.

Уменьшение сократительной способности, функции управления и сердечного автоматизма, а также и расширение кровеносных сосудов, связанных с введением анестетиков, могут быть усугублены блокаторами кальциевых каналов. При использовании комбинированной терапии дозы анестетиков и кальциевых блокаторов, должны быть установлены постепенно, с осторожностью.

При совместном применении дилтиазема и клонидина были зафиксированы случаи синусовой брадикардии, приведшей к госпитализации и применению кардиостимуляции. Необходимо следить за ЧСС у пациентов, принимающих одновременно дилтиазем и клонидин.

Дилтиазем значительно увеличивает AUC ($0 \rightarrow \infty$) хинидина до 51%, $T_{1/2}$ до 36% и снижает CL до 33%. Необходимо следить за проявлением побочных эффектов хинидина и, при необходимости, корректировать дозу.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Данных о применении дилтиазема у беременных пациенток нет, поэтому применение дилтиазема у беременных противопоказано.

Дилтиазем выделяется в грудное молоко. В одном из сообщений указано, что концентрация дилтиазема в молоке может приближаться к концентрации в плазме. Таким образом, грудное вскармливание должно быть прекращено во время применения дилтиазема.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Ввиду некоторых реакций, возникающих в индивидуальном порядке, способность управления транспортными средствами и механизмами может быть нарушена. Это может встречаться в начале лечения, во время замены препарата, а также при одновременном употреблении алкоголя.

УСЛОВИЯ И СРОК ХРАНЕНИЯ

В упаковке производителя при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения: 3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЕ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

УПАКОВКА

Дилтиазем ретард, капсулы 90 мг: 7 капсул в блистере. 3 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

Дилтиазем ретард, капсулы 180 мг: 10 капсул в блистере. 3 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния, Илфов, 075100 г. Отопень, ул. Ероилор, №1А
(«S.C. Rompharm Company S.R.L.», Romania, Ilfov, 075100 Otopeni, Str. Eroilor, Nr. 1A).

