

## **Состав**

*діюча речовина:* дилтіазем;

1 таблетка містить дилтіазему гідрохлориду 90 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат 200, віск гірський, кремнію діоксид метильований, магнію стеарат, полісорбат 80, емульсія симетикону SE4, макрогол 6000, гіпромелоза 2910/15, заліза оксид жовтий (Е 172), тальк.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия.

*Основные физико-химические свойства:* желто-коричневые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, диаметром примерно 10,6 мм.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Селективные антагонисты кальция с преобладающим действием на сердце. Производные бензотиазепина. Код АТХ C08D B01.

## **Фармакодинамика**

Механизм действия дилтиазема, который является антагонистом кальция, заключается в ограничении поступления ионов кальция через медленные кальциевые каналы в клетку, что уменьшает высвобождение кальция из запасов в саркоплазматического ретикулуме. Это приводит к уменьшению количества имеющегося внутриклеточного кальция с уменьшением потребления кислорода миокардом. Повышается способность к физической нагрузке и улучшаются все показатели ишемии миокарда у пациентов со стенокардией. Препарат оказывает расслабляющий эффект на большие и малые коронарные артерии и уменьшает спазм при вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала) и ответ на катехоламины, но мало влияет на периферическую сосудистую систему. Поэтому возникает возможности развития рефлекторной тахикардии. Возникает небольшое снижение частоты сердечных сокращений, сопровождается увеличением сердечного выброса, улучшением перфузии миокарда и уменьшением работы желудочков. В исследованиях на животных дилтиазем защищает миокард от эффектов ишемии и уменьшает повреждения, вызванное избыточным поступлением кальция в клетку миокарда при реперфузии.

## **Фармакокинетика**

Дилтиазем хорошо всасывается (90%) у здоровых добровольцев после приема в желудочно-кишечном тракте и попадает в кровь через несколько минут после приема. Эти лекарственные формы дилтиазема гидрохлорида обеспечивают длительную абсорбцию действующего вещества. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение периода от 4 до 8 часов после применения препарата.

Биодоступность этой лекарственной формы дилтиазема составляет примерно 90% биодоступности обычной таблетки. Средний воображаемый период полувыведения из плазмы составляет 7-8 часов.

Степень связывания дилтиазема с белками плазмы крови - 80 - 85%.

Основной циркулирующий метаболит, N-монодезметилдилтиазем, составляет примерно 35% циркулирующего дилтиазема.

Менее 5% дилтиазема выводится с мочой в неизмененном виде.

Во время длительного применения у любого пациента плазменные концентрации дилтиазема остаются постоянными.

Средние концентрации в плазме крови у лиц пожилого возраста и пациентов с почечной и печеночной недостаточностью выше, чем у молодых пациентов.

Дилтиазем и его метаболиты плохо поддаются диализа.

Было обнаружено, что лекарственные формы дилтиазема для приема 2 раза в сутки имеют разный фармакокинетический профиль, поэтому не рекомендуется заменять препарат дилтиазема на препараты с другими торговыми названиями.

## **Показания**

Артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести и стенокардия.

## **Противопоказания**

- Синдром слабости синусового узла, AV (AB) блокада II или III степени у пациентов без функционирующего водителя ритма.
- Тяжелая брадикардия (ниже 50 уд / мин). Недостаточность левого желудочка с застойными легкими. Кормления грудью.
- Одновременное применение дантролена в инфузии (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

- Повышенная чувствительность к дилтиазему или к вспомогательным веществам, которые входят в состав препарата.
- Применение в комбинации с ивабрадином (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Лекарственные средства, одновременное применение которых противопоказано

### *Дантролен (инфузии)*

У животных, которым одновременно назначали внутривенно верапамил и дантролен, регулярно наблюдались летальные случаи фибрилляции желудочков. Таким образом, комбинация блокатора кальциевых каналов и дантролена потенциально опасной (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Ивабрадин*

Одновременное применение препарата с ивабрадином противопоказано, учитывая эффект дополнительного к действию ивабрадина снижения частоты сердечных сокращений при применении дилтиазема (см. Раздел «Противопоказания»).

Лекарственные средства, одновременное применение которых требует осторожности

### *Литий*

Риск усиления нейротоксических реакций, вызванных литием.

### *Производные нитратов*

Усиление гипотензивного эффекта и потеря сознания (аддитивные вазодилатирующие эффекты). Пациентам, получающим блокаторы кальциевых каналов, назначать производные нитратов необходимо лишь с постепенным повышением дозы последних.

### *Теофиллин*

Увеличение циркулирующих уровней теофиллина.

### *Альфа-антагонисты*

Увеличение антигипертензивного эффекта. Одновременное применение альфа-агонистов может вызвать или усилить гипотензию. Комбинированное

применение дилтиазема с альфа-адренорецепторов возможно лишь при условии тщательного контроля артериального давления.

#### *Амиодарон, дигоксин*

Увеличение риска брадикардии. При комбинировании этих препаратов с дилтиаземом необходимо соблюдать осторожность, особенно в отношении пациентов пожилого возраста и при назначении высоких доз.

#### *Галотан и изофлуран*

Дилтиазем может увеличивать угнетающее действие на сердце галотана и изофлурана.

#### *Соли кальция (инфузии)*

Введение солей кальция снижает фармакологическую ответ на применение дилтиазема.

#### *Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы*

При одновременном применении дилтиазема и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются с помощью фермента цитохрома СYP3A4, например симвастатина, аторвастатина, ловастатина и серивастатину, дозы последних следует снизить для предотвращения развития рабдомиолиза и поражений печени.

#### *Бета-блокаторы*

Вероятность развития нарушений сердечного ритма (выраженная брадикардия, остановка синусового узла), синоатриальная и атриовентрикулярных расстройств проводимости и сердечной недостаточности (синергический эффект). Такая комбинация может использоваться только при условии тщательного клинического и ЭКГ-мониторинга, особенно в начале такого лечения.

Сообщалось о повышенном риске возникновения депрессии при одновременном применении дилтиазема с бета-адреноблокаторами (см. Раздел «Побочные реакции»).

#### *Другие антиаритмические препараты*

Поскольку дилтиазем имеет антиаритмические свойства, его одновременное назначение вместе с другими Противоаритмические средствами не рекомендуется (аддитивный риск усиления побочных эффектов со стороны

сердца). Такую комбинацию следует применять только при условии тщательного клинического и ЭКГ-мониторирования.

### *Карбамазепин*

Увеличение циркулирующих уровней карбамазепина.

Рекомендуется количественно определять уровни карбамазепина в плазме крови и при необходимости корректировать дозу препарата.

### *Рифампицин*

Риск снижения уровней дилтиазема в плазме крови после начала терапии рифампицином. Необходимо осуществлять тщательный мониторинг уровня дилтиазема в начале терапии рифампицином или при его отмене.

### *Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов (циметидин, ранитидин)*

Увеличение концентраций дилтиазема в плазме крови. У пациентов, получающих терапию дилтиаземом, необходимо осуществлять тщательный мониторинг концентраций дилтиазема в начале терапии блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов или при их отмене. Может потребоваться корректировка суточной дозы дилтиазема.

### *Циклоспорин*

Увеличение циркулирующих уровней циклоспорина. Рекомендуется уменьшить дозу циклоспорина, мониторить функцию почек, количественно определять циркулирующие уровни циклоспорина и корректировать дозу при комбинированной терапии этими препаратами и после ее прекращения.

### *Фенитоин*

При одновременном применении с фенитоином дилтиазем может увеличивать концентрацию фенитоина в плазме крови. Рекомендуется мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови.

### *Ацетилсалицилаты (ацетилсалициловая кислота [АСК] / ацетилсалицилат лизина [АСЛ])*

Из-за повышенного риска возникновения кровотечений в связи с потенциальным аддитивным эффектом на агрегацию тромбоцитов одновременное применение ацетилсалицилатив (АСУ / АСЛ) с дилтиаземом следует осуществлять с осторожностью.

### *Рентгенконтрастные вещества*

У пациентов, получающих дилтиазем, могут усиливаться сердечно-сосудистые эффекты внутривенного болюса ионного рентгенконтрастного среды, такие как артериальная гипотензия. По пациентов, которые одновременно получают дилтиазем и ионное рентгенконтрастный среду, необходима особая осторожность.

Общая информация, которую следует принять во внимание

Через потенциал аддитивных эффектов у пациентов, получающих дилтиазем одновременно с другими средствами с известным влиянием на сократимость и / или проводимость миокарда, необходимо соблюдать осторожность и тщательно титровать дозу.

### *Антитромбоцитарные препараты*

В ходе фармакодинамического исследования было показано, что дилтиазем ингибирует агрегацию тромбоцитов. Хотя клиническое значение этого открытия неизвестно, следует учитывать потенциальные аддитивные эффекты при применении с антиромбоцитарных препаратов.

Дилтиазем метаболизируется ферментом CYP3A4. Было задокументировано умеренное (менее чем в 2 раза) увеличение концентраций дилтиазема в плазме крови при его одновременном назначении с более мощным ингибитором CYP3A4. Грейпфрутовый сок может повышать уровень дилтиазема в крови (в 1,2 раза). Пациенты, которые потребляют грейпфрутовый сок, необходимо осуществлять надзор относительно возможного усиления побочных эффектов дилтиазема. В случае подозрения на наличие такого взаимодействия следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Дилтиазем также является ингибитором фермента CYP3A4. Одновременное назначение с другими субстратами фермента CYP3A4 может приводить к увеличению концентраций любого из одновременно применяемых препаратов в плазме крови. Одновременное назначение дилтиазема с индуктором фермента CYP3A4 может обусловить снижение концентраций дилтиазема в плазме крови.

Дилтиазем может усиливать снижение сократительной, проводимости и автоматизма миокарда и способствовать расширению кровеносных сосудов, обусловленном применением анестетика.

### *Бензодиазепины (мидазолам, триазолам)*

Дилтиазем значительно увеличивает концентрацию мидазолама и триазолама в плазме крови и удлиняет их время полувыведения. По пациентов, принимающих дилтиазем, необходимо соблюдать особую осторожность при назначении

короткого бензодиазепинов, метаболизм которых опосредованный ферментом СYP3A4.

#### *Кортикостероиды (метилпреднизолон)*

Ингибирование метаболизма метилпреднизолон (СYP3A4) и ингибирование Р-гликопротеина. Необходимо осуществлять мониторинг состояния пациента в начале терапии метилпреднизолоном. Может потребоваться корректировка дозы метилпреднизолон.

#### *Статины*

Дилтиазем является ингибитором фермента СYP3A4. Было показано, что он значительно увеличивает АUC некоторых статинов. При одновременном применении дилтиазема повышается риск развития миопатии и рабдомиолиза, обусловленных статинами, которые метаболизируются ферментом СYP3A4. По возможности вместе с дилтиаземом следует использовать статины, не метаболизируются ферментом СYP3A4; в противном случае необходим тщательный мониторинг возможного возникновения признаков и симптомов потенциальных токсических реакций на статины.

#### *Цилостазол*

Ингибирование метаболизма цилостазола (СYP3A4). Было доказано, что дилтиазем увеличивает влияние цилостазола и усиливает его фармакологическое действие.

### **Особенности применения**

Это лекарственное средство содержит моногидрат лактозы. Пациенты с редкими наследственными нарушениями, как непереносимость фруктозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы или недостаточность цукразы-изомальтазы, не должны принимать этот препарат.

Пациентам с нарушением функции левого желудочка, брадикардией (риск обострения) или АВ-блокадой I степени, выявленной на электрокардиограмме (риск обострения и, редко, полной блокады), необходимо тщательное наблюдение.

Сообщалось о случаях острой почечной недостаточности на фоне пониженной почечной перфузии у пациентов с нарушением функции левого желудочка, выраженной брадикардией или выраженной гипотензией.

Анестезиолога следует проинформировать о текущей терапии дилтиаземом в случае необходимости общего обезболивания. Блокаторы кальциевых каналов могут усиливать угнетение сократимости, проводимости и автоматизма миокарда, а также дилатацию сосудов, обусловленные действием анестезирующих средств.

У пациентов пожилого возраста и у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью возможно увеличение концентрации дилтиазема в плазме крови. Необходимо строго придерживаться этой инструкции по противопоказаниям и предосторожностям и в начале лечения осуществлять тщательный мониторинг, особенно частоты сердечных сокращений.

Применение блокаторов кальциевых каналов, таких как дилтиазем, может ассоциироваться с изменениями настроения, в том числе с возникновением депрессии (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Как и другие блокаторы кальциевых каналов, дилтиазем оказывает угнетающее влияние на перистальтику кишечника. В связи с этим его следует с осторожностью применять пациентам, которые имеют риск возникновения непроходимости кишечника.

Пациентам с латентным или явным сахарным диабетом необходим тщательный мониторинг учитывая возможное повышение уровня глюкозы в крови.

Применение дилтиазема может вызвать бронхоспазм, в частности обострения астмы, особенно у пациентов с гиперреактивностью бронхов. Сообщалось также о случаях бронхоспазма после повышения дозы. Во время терапии дилтиаземом пациентов следует наблюдать по признакам и симптомам нарушения функции дыхания.

Лекарственное средство следует применять с осторожностью больным острой порфирией.

Дилтиазем необходимо применять с осторожностью пациентам с недостаточностью левого предсердия, брадикардией, удлинением интервала PQ и стенозом аорты.

Антагонисты кальция могут способствовать снижению мужской фертильности. Это необходимо принимать во внимание, если у пациента, принимающего антагонисты кальция, диагностируется бесплодие неясной этиологии. Данный эффект исчезает при прекращении терапии.

Абсорбция дилтиазема может быть снижена у пациентов с длительной диареей (например, при язвенном колите или болезни Крона).

### Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность дилтиазема для детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Учитывая данные, полученные по нежелательным реакциям, например о возникновении головокружения (часто), общее недомогание (часто) и тошноты, препарат может изменять способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами. Однако не было проведено никаких исследований по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Беременность

На сегодня данные по применению дилтиазема беременным очень ограниченными. Было показано, что дилтиазем обнаруживает репродуктивной токсичности у некоторых видов животных (крыс, мышей, кроликов). В связи с этим дилтиазем не рекомендуется применять во время беременности и женщинам репродуктивного возраста, которые не используют эффективные методы контрацепции.

#### Кормление грудью

Дилтиазем выводится с грудным молоком в низких концентрациях. Необходимо избегать кормления грудью во время приема препарата. Если применение дилтиазема расценено как необходимо с медицинской точки зрения, следует прекратить кормление грудью.

### **Способ применения и дозы**

*Таблетки Диакордин® 90 ретард следует глотать целиком, запивая небольшим количеством воды, не ломать и не разжевывать таблетку.*

Пациентам следует сообщить, что оболочка таблетки может проходить через желудочно-кишечный тракт в неизменном виде.

Есть доступным ряд форм выпуска препарата позволяет корректировать дозировку в соответствии с индивидуальными потребностями пациента. В случае необходимости следует учитывать тщательное титрование дозы, поскольку индивидуальный ответ на терапию различных пациентов может варьировать. При переходе от одного типа препарата на другой может потребоваться корректировка дозы до достижения удовлетворительного ответа на терапию. Чтобы обеспечить устойчивость ответа на терапию после ее достижения, особенно при применении лекарственных форм с замедленным высвобождением, препарат 90 мг и 120 мг следует продолжать назначать по торговой марке.

## Взрослые

### *Стенокардия и артериальная гипертензия:*

Начальная доза составляет одну таблетку (90 мг или 120 мг) в приложении 2 раза в сутки. Ответы пациентов на терапию могут варьировать, потребности в дозе могут существенно отличаться между отдельными пациентами. У некоторых пациентов со стенокардией оказалось полезным применение высоких доз препарата до 480 мг в сутки, особенно при нестабильной стенокардии. Могут потребоваться дозы 360 мг в сутки для обеспечения адекватного контроля АД у пациентов с артериальной гипертензией.

### *Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушениями функции печени или почек*

Следует проводить мониторинг частоты сердечных сокращений у этих пациентов, и если она снижается ниже показателя 50 ударов в минуту, дозу следует увеличивать.

### *Стенокардия:*

Рекомендованная начальная доза препарата составляет 1 таблетка 60 мг 2 раза в сутки. Эта доза может быть увеличена до одной таблетки препарата 90 мг или 120 мг в приложении 2 раза в сутки.

### *Артериальная гипертензия:*

Начальная доза должна составлять одну таблетку препарата 120 мг в сутки. Может потребоваться корректировка дозы до одной таблетки препарата 90 мг или 120 мг в приложении 2 раза в сутки.

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения дилтиазема детям не установлены, поэтому применение препарата детям не рекомендуется.

## Передозировка

Клинические эффекты острой передозировки могут включать выраженную гипотензию, которая может приводить к коллапсу, и острое поражение почек, синусовая брадикардия с изоритмичною диссоциацией или без нее, остановку синусового узла, нарушение AV проводимости и остановку сердца.

Лечение в условиях стационара включать промывание желудка и осмотический диурез. Нарушение проводимости могут корректироваться путем временного установления водителя ритма. Средства, которые предлагаются для корректировки расстройств: атропин, вазопрессоры, инотропные средства, глюкагон и инфузии кальция глюконата.

## Побочные реакции

В приведенной ниже таблице представлены данные по нежелательным реакциям при применении дилтиазема в соответствии с терминологией MedDRA с указанием частоты их возникновения: очень часто ( $> 1/10$ ); часто ( $> 1/100 < 1/10$ ); нечасто ( $> 1/1000 < 1/100$ ); редко ( $> 1/10\ 000 < 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (информация о побочных эффектах, которые зарегистрированы в рамках опыта послерегистрационного применения препарата, поступала путем спонтанных сообщений, поэтому частота этих нежелательных реакций неизвестна).

Системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Лейкопения, удлинение времени кровотечения
	Частота неизвестна	Тромбоцитопения <sup>1</sup>
Метаболические и алиментарные расстройства	Частота неизвестна	Гипергликемия <sup>1</sup>

Со стороны психики	Нечасто	Нервозность, бессонница
	Редко	Спутанность сознания, амнезия, галлюцинации, изменение личности, нарушения вкуса и обоняния
	Частота неизвестна	Изменения настроения (в том числе депрессия) <sup>1</sup>
Со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, головокружение
	Редко	Нарушение походки, парестезии, сонливость, тремор
	Частота неизвестна	экстрапирамидные симптомы <sup>1</sup>
Со стороны сердца	Часто	Блокада (I степени, блокада ножки пучка Гиса), усиленное сердцебиение (пальпитация), синусовая брадикардия
	Нечасто	Брадикардия
	Очень редко	Сердечная недостаточность с отеком легких
	Редко	АВ-блокада II-III степени, прекращение активности синусового узла, обострение симптомов стенокардии, артериальная гипотензия, тахикардия, аритмия, экстрасистолия, потеря сознания, приливы

Частота неизвестна	Синоатриальная блокада <sup>1</sup> , застойная сердечная недостаточность <sup>1</sup> , остановка синусового узла <sup>1</sup> , остановка сердца (асистолия) <sup>1</sup>	
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Частота неизвестна	Бронхоспазм (включая обострение астмы) <sup>1</sup>
Со стороны сосудов	Часто	Гиперемия
	Нечасто	Ортостатическая гипотензия
	Частота неизвестна	Васкулит (в том числе лейкоцитокластический васкулит)
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Запор, диспепсия, боль в желудке, тошнота, диарея, сухость во рту и горле
	Нечасто	Рвота
	Редко	Анорексия, рвота, увеличение массы тела, гингивит
	Частота неизвестна	Гиперплазия десен <sup>1</sup>

Со стороны гепатобилиарной системы	Нечасто	Повышение уровня печеночных ферментов (АсАТ (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы)
	Частота неизвестна	Гепатит <sup>1</sup>
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто	Эритема, зуд
	Редко	Крапивница, красная волчанка, петехии, аллергические реакции кожи, лимфаденопатия, эозинофилия
	Частота неизвестна	Светочувствительность (в том числе лихеноидный кератоз в участках кожи, открытых для солнца) 1, ангионевротический отек 1, высыпание 1, мультиформная эритема (в том числе синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) 1, потливость <sup>1</sup> , эксфолиативный дерматит <sup>1</sup> , острый генерализованный экзантематозный пустулез <sup>1</sup> , десквамативная эритема с повышением температуры тела или без нее <sup>1</sup>
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Редко	сексуальные расстройства
	Частота неизвестна	Гинекомастия <sup>1</sup>

Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Отек нижних конечностей
	Часто	общее недомогание
	Нечасто	Слабость, повышенная утомляемость, астения
Со стороны органов зрения	Редко	Амблиопия, раздражение глаз
Со стороны органов слуха	Редко	Шум в ушах
Со стороны костно-мышечной системы	Редко	Боль в костях и суставах, миалгия
Со стороны респираторной системы	Редко	Одышка, носовое кровотечение, застой в носу
Со стороны мочевыделительной системы	Редко	Никтурия, полиурия
Результаты исследований	Часто	Повышение уровня КФК (КФК)

<sup>1</sup> Информация о побочных эффектах, которые зарегистрированы в рамках опыта послерегистрационного применения препарата, поступала путем спонтанных сообщений, поэтому частота этих нежелательных реакций неизвестна.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «риск / польза» для данного лекарственного средства. Медицинские работники должны сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях через национальную систему фармаконадзора.

**Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 ° С.

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ООО «Зентива».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

В кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).