МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ДИЛТИАЗЕМ

Регистрационный номер:
Торговое название: Дилтиазем.
Международное непатентованное название: дилтиазем.
Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия.

Состав:
Одна таблетка пролонгированного действия содержит:
Активное вещество: дилтиазема гидрохлорид 90,00 мг.
Вспомогательные вещества: магния стеарат 4,00 мг, лактозы моногидрат 66,00 мг, масло касторовое гидрогенизированное 70,00 мг, макрогол 6000 – 20,00 мг.

Описание:
Белые круглые двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: блокатор «медленных» кальциевых каналов.
Код АТХ: [C08DB01]

Фармакологические свойства
Фармакодинамика:
Дилтиазем является производным бензотиазепинов; обладает антиаритмической, антиангинальной и гипотензивной активностью. Блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), снижает внутриклеточное содержание ионов кальция в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, расширяет коронарные и периферические артерии и артериолы, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), тонус гладкой мускулатуры, усиливает коронарный, мозговой и почечный кровоток, урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС).
Антиаритмическое действие обусловлено подавлением транспорта ионизированного кальция в тканях сердца, что приводит к увеличению эффективного рефрактерного периода и удлинению времени проведения в атриовентрикулярном (AV) узле (имеет клиническое значение у больных с синдромом слабости синусового узла, пациентов пожилого возраста, у которых блокада кальциевых каналов может препятствовать генерации импульса в синусовом узле и вызывать синоатриальную (SA) блокаду. Нормальный предсердный потенциал действия или внутрижелудочковое проведение не изменяются (на нормальный синусовый 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. Антиангинальное действие обусловлено расширением периферических сосудов и снижением системного артериального давления (постнагрузки), что приводит к уменьшению напряжения стенки миокарда и его потребности в кислороде. В концентрациях, не приводящих к появлению отрицательного инотропного эффекта, вызывает релаксацию гладкой мускулатуры коронарных сосудов и дилатацию как крупных, так и мелких артерий.

Антигипертензивное действие обусловлено дилатацией резистивных сосудов и снижением ОПСС. Степень снижения артериального давления (АД) коррелирует с его исходным уровнем (у «нормотоников» отмечается минимальное влияние на АД). Снижение артериального давления отмечается как в положении «лежа», так и «сидя». 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-ангиотензинальдостероновой системы. Уменьшает почечные и периферические эффекты ангиотензина II. Улучшает диастолическое расслабление миокарда при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, гипертрофической кардиомиопатии, снижает агрегацию тромбоцитов.

Обладает минимальным действием на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В течение длительной (8 мес.) терапии не развивается толерантность. Не влияет на липидный профиль крови.

Способен вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией.

Максимальная выраженность гипотензивного эффекта достигается в течение 2 недель.

Фармакокинетика:

- ***всасывание:*** при приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) - 90%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 4-6 часов после приема. Величины концентраций в плазме крови у отдельных пациентов сильно отличаются.
- ***распределение:*** связь с белками плазмы крови составляет 70-80 %. Объем распределения препарата в организме составляет около 5,3 л/кг массы тела. Проникает в грудное молоко.
- ***метаболизм:*** подвергается интенсивному метаболизму в печени путем дезацетилирования и деметилирования (при участии изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7) с образованием активного метаболита дезацетилдилтиазема, который определяется в плазме в 5-10 раз меньшей концентрации, чем дилтиазем, и имеет в 2-4 раза меньшую активность. Терапевтическая концентрация - 20-40 нг/мл. Биодоступность - 40 % (эффект «первого прохождения» через печень).
- ***выведение:*** выводится из организма через кишечник с желчью (65 %), а в меньшей степени почками (35 %). Период полувыведения из плазмы крови составляет 3,2-6,6 часов. Фармакокинетика дилтиазема при длительном применении не изменяется.

Препарат не кумулирует и не индуцирует собственный метаболизм.

У больных стенокардией и нарушенной функцией почек фармакокинетика дилтиазема не изменяется. У больных с печеночной недостаточностью увеличивается биодоступность и удлиняется период полувыведения. В пожилом возрасте также может быть снижен клиренс дилтиазема.

Не выводится при гемодиализе и перитонеальном диализе.

Показания для применения:

Артериальная гипертензия; профилактика приступов стенокардии, в том числе стенокардии Принцметала; профилактика приступов наджелудочковых аритмий (пароксизмальная тахикардия, мерцание или трепетание предсердий).

Противопоказания для применения:

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Повышенная чувствительность к препарату и к другим производным бензотиазепина, непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция, кардиогенный шок, синоатриальная и атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением пациентов с кардиостимулятором), синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта,

синдром Лауна-Ганонга-Левина в сочетании с трепетанием или фибрилляцией предсердий (кроме больных с кардиостимулятором), хроническая сердечная недостаточность (в стадии декомпенсации), острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда с признаками левожелудочковой недостаточности, синдром слабости синусового узла без применения искусственного водителя ритма, выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.), выраженная брадикардия, желудочковая тахикардия с широким комплексом QRS, беременность, период лактации, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения и режим дозирования:
Таблетки принимают внутрь, целиком, запивая небольшим количеством воды. Таблетки нельзя измельчать или разжевывать.
Обычно назначают по 90 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки. Средняя суточная доза составляет 180-240 мг. Максимальная суточная доза составляет 360 мг. Коррекцию режима дозирования можно проводить только через две недели.

Меры предосторожности при применении:
Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.
С осторожность следует применять у больных с выраженными нарушениями функции печени и почек, острой порфирией, тяжелым стенозом устья аорты, легкой или умеренной степенью артериальной гипотензии, атриовентрикулярной блокадой I степени, в острой фазе инфаркта миокарда (без признаков недостаточности левого желудочка), гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, при одновременном применении с бета-адреноблокаторами или дигоксином, компенсированной хронической сердечной недостаточностью, при тенденции к брадикардии, в пожилом возрасте.
Дилтиазем снижает проводимость миокарда, поэтому его с особой осторожностью назначают пациентам с AV блокадой I степени и с брадикардией. Осторожность необходима и при назначении пациентам с нарушением функции левого желудочка сердца.
Дилтиазем с осторожностью назначают пациентам уже принимающим другие лекарственные средства, в частности, блокаторы β-адренергических рецепторов для приема внутрь. У данной группы пациентов процесс лечения следует проводить под тщательным наблюдением кардиолога.
Дилтиазем с осторожностью назначают пациентам с почечной или печеночной недостаточностью; у данной группы пациентов при необходимости следует уменьшить назначаемые дозы препарата и контролировать содержание мочевины в моче, креатинина, а также функцию печени. У пациентов с нарушением функции печени, суточная доза не должна превышать 90 мг и рекомендуется регулярно проводить контроль за функцией печени. Для пожилых пациентов стандартные дозы следует приспособить.
Так как дилтиазем уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление и может вызвать вторичную артериальную гипотензию, необходимо контролировать АД, в частности, в начале курсового лечения, пока терапевтические дозы еще не уточнены.
В случае возникновения стойких кожных высыпаний, нарастающих в полиморфную эритему и в эксфолиативный дерматит - прием препарата следует прекратить.
Если во время терапии пациенту требуется провести хирургическое вмешательство под общей анестезией, необходимо проинформировать врача-анестезиолога о характере проводимой терапии.
У пациентов пожилого возраста может увеличиваться период полувыведения дилтиазема.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке:
Симптомы: брадикардия, выраженное снижение АД, переходящее в коллапс, нарушение атриовентрикулярной проводимости, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, асистолия.
Лечение: промывание желудка, активированный уголь, симптоматическая терапия.
При AV блокаде II и III степени - атропин в/в (0,6-1,0 мг). При неудовлетворительной реакции - изопреналин. При артериальной гипотензии - увеличивают прием жидкости и назначают сосудосуживающие средства. При сердечной недостаточности – симптоматическая терапия, диуретики, препараты с положительным инотропным действием. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

Особенности действия лекарственного препарата при первом приеме:
Так как дилтиазем уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление и может вызвать вторичную артериальную гипотензию, необходимо контролировать АД, в частности, в начале курсового лечения, пока терапевтические дозы еще не уточнены.

Особенности действия лекарственного препарата при его отмене:
Не следует прекращать прием препарата, пока врач не сообщит Вам это.
Очень важно, не прекращать прием препарата, даже если Вам стало лучше.
Если вы прекратили принимать таблетки без совета врача, ваше состояние может ухудшиться.

Особенности действий врача (фельдшера), пациента при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата:
Необходимо принять пропущенную дозу сразу как только обнаружится упущение. Затем продолжить прием по установленной схеме. Не следует принимать двойную дозу, чтобы возместить пропущенный прием.

Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата:
Наиболее часто наблюдающиеся (во многих случаях связь с приемом препарата не установлена): отеки (2,4 %), головная боль (2,1 %), тошнота (1,9 %), головокружение (1,5 %), сыпь (1,3 %), астения (1,2 %).
С частотой менее 1 %: со стороны сердечно-сосудистой системы стенокардия, аритмия, брадикардия (менее 50/мин) или тахикардия, AV блокада, блокада ножек пучка Гиса, развитие или усугубление сердечной недостаточности, изменения на электрокардиограмме, "приливы" крови, выраженное снижение артериального давления, ощущение сердцебиения, обморок, ортостатическая гипотензия, желудочковая экстрасистолия.
Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта, анорексия, запор или диарея, нарушение вкуса, диспепсия, умеренное повышение активности щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, жажда, рвота, повышение массы тела, гепатит.
Со стороны центральной нервной системы и органов чувств: головная боль, общая слабость, астения, повышенная утомляемость, тревожность, головокружение, сонливость, бессонница, депрессия, состояние патологического страха, экстрапирамидные нарушения, паркинсонизм (атаксия, «маскообразное» лицо, «шаркающая» походка, тугоподвижность рук или ног, дрожание кистей и пальцев рук, затруднение глотания);
При применении в высоких дозах – парестезии, нарушение зрения (транзиторная слепота).
Аллергические реакции: реакции повышенной светочувствительности, зуд, кожная сыпь, гиперемия кожи лица. Очень редко – полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит.
Прочие: амблиопия, повышение активности креатинфосфокиназы, одышка, носовое кровотечение, раздражение глаз, гипергликемия, гиперурикемия, импотенция, судороги

мышц, заложенность носа, никтурия, костно-суставная боль, полиурия, сексуальная дисфункция, звон в ушах.

Посмаркетинговый опыт: аллергические реакции, алопеция, ангионевротический отек (включая отек лица и периорбитальный отек), мультиформная эритема (включая синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз, экстрапирамидный синдром, гиперплазия десен, гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения, лейкопения, пурпура, ретинопатия, миопатия, тромбоцитопения, эксфолиативный дерматит.

Наблюдались случаи генерализованной сыпи, которая в некоторых случаях была проявлением лейкоцитокластического васкулита; сообщалось о случаях инфаркта миокарда, который не всегда легко отличить от проявлений имеющегося заболевания.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:

Одновременное применение дилтиазема с гипотензивными средствами может привести к резкому снижению артериального давления.

Дилтиазем оказывает подавляющее действие на проводящую систему сердца, в частности на AV_1 - передачу, поэтому следует иметь в виду данное взаимодействие при его одновременном назначении с кардиодепрессивными лекарствами и/или с бета-адреноблокаторами или антиаритмическими средствами, так как возможно взаимное усиление фармакологических эффектов.

При одновременном применении с аденозином, повышен риск развития пролонгированной брадикардии.

Салицилаты дополнительно угнетают способность к агрегации тромбоцитов.

Одновременное применение с этанолом может привести к дополнительному сосудорасширяющему эффекту.

Риск миопатии и рабдомиолиза возрастает при одновременном применении дилтиазема со статинами, метаболизирующимися через CYP3A4 (например, аторвастатин, ловастатин, флувастатин, и симвастатин).

Одновременное применение с циметидином приводит к значительному увеличению уровня плазменных концентраций дилтиазема, что в свою очередь может привести к его токсическому действию на сердечно-сосудистую систему.

Дилтиазем увеличивает концентрацию теофиллина и карбамазепина в плазме крови (40-70 %) и повышает риск возникновения побочных реакций, в т.ч. атаксии, нистагма, диплопии, головной боли, рвоты, спутанности сознания, а также увеличивает концентрации циклоспорина, дигоксина (до 50 %), имипрамина, лития и мидазолама.

Увеличивается действие гипогликемических средств для приема внутрь. (например, клорпропамида и глипизида).

При одновременном применении дилтиазема и циклоспорина у больных с пересаженной почкой, возможно развитие интоксикации последним, парестезии. Поэтому необходимо внимательно следить за уровнем плазменных концентраций циклоспорина у данной группы пациентов. Прием пищи увеличивает всасывание и биодоступность дилтиазема до 20-30 %.

Прокаинамид, хинидин и другие лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT, повышают риск его значительного удлинения.

Может повышать биодоступность пропранолола.

Средства для ингаляционной анестезии (производные углеводородов), тиазидные диуретики и другие лекарственные средства, снижающие АД, усиливают гипотензивный эффект дилтиазема.

Фенобарбитал, диазепам, рифампицин снижают концентрацию дилтиазема.

Повышает концентрацию в крови хинидина, вальпроевой кислоты (может потребоваться снижение дозы).
Возможно одновременное назначение нитратов (в том числе пролонгированных форм).
Усиливает кардиодепрессивное действие общих анестетиков.
Препараты лития могут усиливать нейротоксическое действие дилтиазема (тошнота, рвота, диарея, атаксия, дрожание и/или шум в ушах).
Индометацин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и эстрогены, а также симптоматические лекарственные средства снижают гипотензивный эффект.
При одновременном применении дилтиазема и индукторов CYP3A4 (фенитоина), возможно снижение уровня дилтиазема в сыворотке крови.
Одновременное применение с морацизином приводит к увеличению концентрации морацизина и снижению концентрации дилтиазема в крови.
Одновременное применение дилтиазема с антипсихотическими препаратами может усилить гипотензивный эффект.
При одновременном применении с нифедипином дилтиазем замедляет выведение нифедипина из организма на 50 %.
Противовирусные средства (атазанавир, ритонавир): повышение концентрации дилтиазема в плазме крови.
Дилтиазем значительно увеличивает плазменные концентрации мидазолама и триазолама и продлевает их период полувыведения. Особое внимание должно быть принято при назначении бензодиазепинов короткого действия метаболизирующимися через CYP3A4 у пациентов, получающих дилтиазем.

Применение при беременности и в период кормления грудью:
С осторожность следует применять у больных с выраженными нарушениями функции печени и почек, острой порфирией, тяжелым стенозом устья аорты, легкой или умеренной степенью артериальной гипотензии, атриовентрикулярной блокадой I степени, в острой фазе инфаркта миокарда (без признаков недостаточности левого желудочка), гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, при одновременном применении с бета-адреноблокаторами или дигоксином, компенсированной хронической сердечной недостаточностью, при тенденции к брадикардии, в пожилом возрасте.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.
До сих пор не установлено, что прием дилтиазема в рекомендуемых дозах оказывает влияние на двигательную и психическую активность больного. У больных с повышенной чувствительностью может (в частности, в начале курсового лечения) вызвать чрезмерное снижение артериального давления, головокружение и преходящее снижение способности вождения транспортных средств.

Форма выпуска:
Таблетки пролонгированного действия по 90 мг.
По 10 таблеток в блистер перфорированный из алюминиевой фольги и пленки ПВХ.
3 блистера (30 таблеток) помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Срок годности:
3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения:
В защищенном от света месте, при температуре от 15 до 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска:
Отпускают по рецепту.

Производитель:
АЛКАЛОИД АО, Республика Македония.
Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье.

По всем вопросам обращаться по адресу Представительства в РФ:
119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 33, стр. 2
Тел./факс: (495) 502-92-97

Владелец регистрационного удостоверения:
АЛКАЛОИД АО, Республика Македония.
Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье.

Руководитель
организации-заявителя



Н. Настева