ИНСТРУКЦИЯ
по применению препарата
Дилтиазем ретард

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Дилтиазем ретард

Международное непатентованное название: дилтиазем

Лекарственная форма: капсулы пролонгированного действия

Состав:
1 капсула препарата содержит:
активный компонент - дилтиазема гидрохлорид [в составе пеллет] 90 мг или 180 мг
вспомогательные компоненты: сахарная крупка [сахароза, патока крахмальная], метилметакрилата, триметиламмониоэтилметакрилата хлорида и этилакрилата сополимер [1:2:0.1]; метилметакрилата, триметиламмониоэтилметакрилата хлорида и этилакрилата сополимер [1:2:0.2]; парафин, тальк
состав капсулы:
дозировка 90 мг - титана диоксид, краситель хинолиновый желтый, краситель солнечный закат желтый, желатин;
дозировка 180 мг - титана диоксид, краситель солнечный закат желтый, краситель пунцовый (Понсо 4R), краситель синий патентованный, краситель бриллиантовый черный, желатин.

Описание: Капсулы твердые желатиновые № 4 желтого цвета – для дозировки 90 мг. Капсулы твердые желатиновые № 2 розовые с фиолетовым оттенком цвета – для дозировки 180 мг. Содержимое капсул – гранулы белого или почти белого цвета.

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

Фармакологическое действие
Фармакодинамика
Дилтиазем является производным бензотиазепинов; обладает антиаритмической, антиангинальной и гипотензивной активностью. Блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), снижает внутриклеточное содержание кальция в кардиомицитах и клетках гладкой мускулатуры, 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 атриовентикулярном (AV) узле (имеет клиническое значение у больных с синдромом слабости синусового узла, пациентов пожилого возраста, у

56285

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 показателем (у пациентов с нормальным АД отмечается минимальное влияние на АД). Снижает АД как в положении «лежа», так и «стоя». Редко вызывает постуральную артериальную гипотензию и рефлекторную тахикардию. Не изменяет или незначительно снижает максимальное ЧСС при нагрузке. Длительная терапия не приводит к гиперкатехоламинемии, увеличению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). 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. Начало действия при приеме внутрь – 2-3 час. Длительность действия составляет – 12-24 час.

Максимальная выраженность гипотензивного эффекта достигается в течение 2 недель.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (90%). Время достижения максимальной концентрации в плазме крови – 6-14 ч. Величины концентраций в плазме крови у отдельных пациентов сильно отличаются. Связь с белками плазмы крови составляет 70-80 % (с альбуминами – 35-40%). Объем распределения дилтиазема в организме составляет около 5,3 л/кг массы тела.

После всасывания из ЖКТ активное вещество подвергается интенсивному метаболизму, вследствие эффекта «первого прохождения» преимущественно через печень. В печени метаболизируется путем деацетилирования и деметилирования (при участии изоферментов CYP 3A4, CYP3A5 и CYP3A7) с образованием активного метаболита дезацетилдилтиазема, который определяется в плазме крови в 5-10 раз меньшей концентрации, чем исходный дилтиазем, и имеет в 2-4 раза меньшую активность.

Период полувыведения при приеме внутрь носит двухфазный характер: ранний – 20-30 мин, конечный - 3,5 ч (5-8 ч – при высоких и повторный дозах).

Выводится через кишечник с желчью (65%) и почками (35%, в том числе 2-4% в неизмененном виде).

Фармакокинетика дилтиазема при длительном применении не изменяется.

Дилтиазем 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 к применению
- профилактика пароксизмальной наджелудочковой тахикардии;
- артериальная гипертензия;
- профилактика приступов стенокардии (в том числе, стенокардии Принцметала).

Противопоказания
Повышенная чувствительность к препарату и к другим производным бензотиазепина, кардиогенный шок, синоатриальная и AV 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, порфирия, беременность, период лактации, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы.
С осторожностью применять у больных с выраженными нарушениями функции печени и почек, тяжелым стенозом устья аорты, в острой фазе инфаркта миокарда (без признаков недостаточности левого желудочка), гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (ГОКМП), артериальной гипотензии, AV блокадой I степени или удлинении интервала PQ, при одновременном применении с бета-адреноблокаторами или дигоксином, компенсированной хронической сердечной недостаточности, при тенденции к брадикардии, в пожилом возрасте.

Применение при беременности и в период лактации
Дилтиазем ретард противопоказан к применению во время беременности и в период кормлению грудью (дилтиазем проникает в грудное молоко).
Женщинам в детородном возрасте до назначения Дилтиазема ретард следует исключить беременность.

Способ применения и дозы
Таблетки следует принимать внутрь, перед едой, целиком, не разжевывая и не размельчая, запивая небольшим количеством жидкости.
Начальная доза препарата Дилтиазем ретард составляет 1 таблетку по 90 мг 2 раза в сутки.
Средняя суточная доза составляет 180-240 мг. Коррекцию режима дозирования можно проводить только через 2 недели.
Максимальная доза составляет 360 мг/сут. (применяется только в стационаре).

Побочное действие
Наиболее часто наблюдающиеся (во многих случаях связь с приемом препарата не установлена): периферические отеки (2.4%), головная боль (2.1%), тошнота (1.9%), головокружение (1.5%), кожная сыпь (1.3%), астения (1.2%).
С частотой менее 1%:

со стороны сердечно-сосудистой системы - стенокардия, аритмия, брадикардия (менее 50 уд./мин) или тахикардия, AV блокада, блокада ножек пучка Гиса, развитие или усугубление сердечной недостаточности, изменения на ЭКГ, "приливы" крови, выраженное снижение АД, ощущение сердцебиения, обморок, желудочковая экстрасистолия.
Со стороны нервной системы: нарушение сна, амнезия, депрессия, нарушение походки, галлюцинации, бессонница, нервозность, парестезии, изменения личности, сонливость, тремор.
Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта, анорексия, запор или диарея, нарушение вкуса, диспепсия, умеренное повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ); жажда, рвота, повышение массы тела.
Со стороны кожных покровов: петехии, фотосенсибилизация, кожный зуд, крапивница.
Прочие: амблиопия, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), 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.

Передозировка
Симптомы: выраженное брадикардия, выраженное снижение АД, переходящее в коллапс, нарушение атриовентрикулярной и синоатриальной проводимости, спутанность сознания, ступор, тошнота, рвота, метаболический ацидоз, гипергликемия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, асистолия.
Лечение: в зависимости от тяжести проявлений передозировки. Необходимо промыть желудок, принять активированный уголь, дальнейшее лечение симптоматическое. При необходимости рекомендуется назначить атропин, изопреналин, допамин или добутамин, а также, при выраженных нарушениях проводимости, возможно применение электрокардиостимуляции.
Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Фармакодинамическое
При одновременном применение дилтиазема с *гипотензивными средствами* отмечается усиление гипотензивного действия.
При одновременном приеме дилтиазема и *дигоксина* возможно повышение концентрации дигоксина в крови.
При одновременном приеме с *антиаритмическими средствами,* бета-адреноблокаторами, сердечными гликозидами возможно развитие брадикардии, нарушение атриовентрикулярной проводимости, появление симптомов сердечной недостаточности.
При одновременном применении с *аденозином,* повышен риск развития пролонгированной брадикардии.
Салицилаты дополнительно угнетают способность к агрегации тромбоцитов.

Этанол: усиление гипотензивного эффекта.
Прокаинамид, хинидин и другие лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT, повышают риск его значительного удлинения.
Средства для ингаляционной анестезии (производные углеводородов), тиазидные диуретики и другие средства, снижающие АД, усиливают гипотензивный эффект дилтиазема.
Фенитоин снижает эффект дилтиазема.
Антипсихотические средства (*нейролептики)* усиливают гипотензивный эффект.
Возможно одновременное назначение *нитратов* (в том числе пролонгированных форм).
Препараты *лития* могут усиливать нейротоксическое действие дилтиазема (тошнота, рвота, диарея, атаксия, дрожание и/или шум в ушах).
Индометацин и другие нестероидные противовоспалительные препараты *(НПВП),* глюкортикостероиды и эстрогены, а также симтоматические лекарственные средства снижают гипотензивный эффект.
Фармакокинетическое
Одновременное применение с *циметидином* приводит к значительному увеличению 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.*
Усиление действие гипогликемических средств для приема внутрь (например, хлорпропамида и глипизида).
При одновременном применении дилтиазема и *циклоспорина* у больных с пересаженной почкой, возможно развитие интоксикации, парестезии. Поэтому необходимо контроль плазменных концентраций циклоспорина у данной группы пациентов. Прием пищи увеличивает всасывание и биодоступность дилтиазема до 20-30 %.
Может повышать биодоступность *пропранолола.*
Повышает концентрацию *морацизина* в плазме крови.
Фенобарбитал, диазепам, рифампицин снижают концентрацию дилтиазема в плазме крови.
Повышает концентрацию в крови *хинидина, вальпроевой кислоты* (может потребоваться снижение дозы).
Противовирусные средства: *ритонавир* может повышать плазменные концентрации БМКК.
Анксиолитики и снотворные средства: дилтиазем угнетает метаболизм мидазолама (повышается плазменная концентрация с усилением седативного действия).
БМКК: выведение нифедипина снижается дилтиаземом (повышается плазменная концентрация).
Дилтиазем значительно увеличивает концентрацию ловастатина в плазме крови. Также усиливает действие симвастатина, поэтому при их одновременном применении дозы симвастатина необходимо снизить. При одновременном применении дилтиазема с ловастатином и симвастатином необходим контроль за пациентами, из-за возможности развития миозита или рабдомиолиза.

Особые указания
Дилтиазем ретард снижает проводимость миокарда, поэтому его с особой осторожностью применять у пациентов с AV блокадой I степени и брадикардией. Осторожность необходима и при применении у пациентов с нарушением функции левого желудочка сердца.

Дилтиазем ретард с осторожностью назначают пациентам уже принимающие другие лекарственные средства, в частности, бета-адреноблокаторы. У данной группы пациентов процесс лечения следует проводить под тщательным наблюдением врача-кардиолога.
Дилтиазем ретард с осторожностью назначают пациентам с почечной или печеночной недостаточностью; у данной группы пациентов при необходимости следует уменьшить назначаемые дозы препарата и контролировать концентрацию мочевины в моче, креатинина.
У пациентов с нарушением функции печени суточная доза не должна превышать 90 мг и рекомендуется регулярно проводить контроль функции печени.
Для пожилых пациентов доза подбирается индивидуально.
Так как дилтиазем уменьшает ОПСС 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, перерастающих в многоформную эритему и в эксфолиативный дерматит, прием препарата Дилтиазем ретард следует прекратить.
Если во время терапии пациенту требуется провести хирургическое вмешательство под общей анестезией, необходимо проинформировать врача-анестезиолога о характере проводимой терапии (пациент принимает Дилтиазем ретард).
У пациентов пожилого возраста может увеличиваться период полувыведения дилтиазема.
Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами.
До настоящего времени не установлено, что прием дилтиазема в рекомендуемых дозах оказывает влияние на психомоторную активность больного. У больных с повышенной чувствительностью может (в частности в начале курсового лечения) вызвать чрезмерное снижение АД, головокружение и преходящее снижение способности к вождению транспортных средств и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания, быстрой психической и двигательной реакции.

Форма выпуска
Капсулы пролонгированного действия по 90 мг и 180 мг.
По 7 капсул (с дозировкой 90 мг) или 10 капсул (с дозировкой 180 мг) в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения
В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25° С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года. Не применять после истечения срока годности.

Условие отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии
К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.
Ул. Ероилор 1А, Отопень, Румыния.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

Представитель производителя в РФ
ООО «Ромфарма»
117639, г. Москва, Варшавское шоссе, д.95, корп.1, офис 446.
тел./факс: (495) 787-78-44

Доверенный представитель
К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л. Т.С. Колодезная

ROMPHARM COMPANY ROMANIA 14399646

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 00 0 0 0 0 0 0 1
ФГУ НЦЭСМП

56285