

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Дилтиазем ретард

Регистрационный номер: ЛСР-009002/10

Торговое наименование: Дилтиазем ретард

Международное непатентованное или группировочное наименование:
дилтиазем

Лекарственная форма: капсулы с пролонгированным высвобождением

Состав:

1 капсула препарата содержит:

действующее вещество - дилтиазема гидрохлорид [в составе пеллет] 90,00 мг
или 180,00 мг;

вспомогательные вещества: сахарная крупка [сахароза, патока крахмальная],
метилметакрилата, триметиламмониетилметакрилата хлорида и этилакрилата
сополимер [1:2:0.1]; метилметакрилата, триметиламмониетилметакрилата
хлорида и этилакрилата сополимер [1:2:0.2]; парафин, тальк;

состав капсулы:

дозировка 90,00 мг – титана диоксид, краситель хинолиновый желтый,
краситель солнечный закат желтый, желатин;

дозировка 180,00 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 розового с фиолетовым оттенком цвета для дозировки 180 мг.

Содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: блокаторы кальциевых каналов; селективные блокаторы кальциевых каналов с прямым действием на сердце; производные бензотиазепина.

Код АТХ: C08DB01

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Дилтиазем - блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), производное бензотиазепина. Блокирует трансмембранное поступление ионов кальция через «медленные» каналы в миокард, клетки проводящей системы сердца и гладкомышечные клетки сосудов.

Фармакодинамические эффекты

Дилтиазем снижает внутриклеточное содержание ионов кальция в кардиомиоцитах 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).

Дилтиазем подавляет транспорт ионов кальция в тканях сердца, что приводит к увеличению эффективного рефрактерного периода и удлинению времени

проведения в атриовентрикулярном узле (имеет клиническое значение у пациентов с синдромом слабости синусового узла, пациентов пожилого возраста, у которых блокада кальциевых каналов может препятствовать генерации импульса в синусном узле и вызывать синоатриальную блокаду). Нормальный предсердный потенциал действия или внутрижелудочковое проведение не изменяются.

Дилтиазем обычно не влияет на нормальный синусовый ритм, но при снижении амплитуды сокращения предсердий скорость деполяризации и скорость проведения уменьшаются. Дилтиазем укорачивает эффективный рефрактерный период дополнительных проводящих путей и может облегчать антероградное проведение.

Дилтиазем снижает агрегацию тромбоцитов. Обладает минимальным действием на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Не влияет на углеводный и липидный обмен.

Клиническая эффективность и безопасность

Антиангинальное действие дилтиазема 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 развитию отрицательного инотропного эффекта, вызывает релаксацию гладкой мускулатуры коронарных сосудов и дилатацию как крупных, так и мелких коронарных артерий. Дилтиазем предотвращает спонтанный и индуцированный эргометрином спазм коронарных артерий.

Антигипертензивное действие дилтиазема обусловлено дилатацией резистивных сосудов и снижением ОПСС. Степень снижения артериального давления (АД) коррелирует с его исходным уровнем (у пациентов с нормальным АД отмечается минимальное влияние на АД). Снижает АД как в

положении лежа, так и стоя. Редко вызывает ортостатическую артериальную гипотензию и рефлекторную тахикардию. Не изменяет или незначительно снижает максимальное ЧСС при нагрузке.

При длительном лечении не возникает гиперкатехоламинемия и не происходит стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Дилтиазем уменьшает почечные и периферические эффекты ангиотензина II, не вызывает задержки воды и натрия, о чем свидетельствует отсутствие изменений массы тела и водно-электролитного баланса плазмы. Кроме того, при лечении артериальной гипертензии дилтиаземом снижается протеинурия. Дилтиазем уменьшает гипертрофию левого желудочка сердца у пациентов с артериальной гипертензией.

Фармакокинетика

Абсорбция

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 разных пациентов сильно отличаются.

Распределение

Связь с белками плазмы - 70-80% (с альбуминами - 35-40%). Объем распределения дилтиазема в организме составляет 5,3 л/кг массы тела.

Метаболизм

Интенсивно метаболизируется в печени путем деацетилирования 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 исходный дилтиазем, и имеет в 2-4 раза меньшую активность.

Выведение

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

Особые группы пациентов

У пациентов со стенокардией и нарушенной функцией почек фармакокинетика дилтиазема не изменяется. У пациентов 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

Препарат Дилтиазем ретард показан к применению у взрослых.

- Стабильная стенокардия;
- Артериальная гипертензия.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к дилтиазему, другим производным бензотиазепина или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.
- Атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла (за исключением пациентов с функционирующим электрокардиостимулятором).
- Левожелудочковая сердечная недостаточность с застойными явлениями в легких.

- Фибрилляция/трепетание предсердий при наличии дополнительных проводящих путей (синдромы Вольфа-Паркинсона-Уайта или Лауна-Ганонга-Левина).
- Выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин).
- Выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.).
- Одновременное применение с внутривенной инфузией дантролена (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с ивабрадином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Редкая наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или дефицит сахаразы-изомальтазы.

С осторожностью

Препарат Дилтиазем ретард следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени и почек, острой порфирией, тяжелым стенозом устья аорты, легкой или умеренной артериальной гипотензией, брадикардией, атриовентрикулярной (АВ) блокадой I степени, в острой фазе инфаркта миокарда (без левожелудочковой сердечной недостаточности), у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, при одновременном применении с бета-адреноблокаторами или дигоксином, у пациентов пожилого возраста.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Дилтиазем ретард противопоказан к применению во время беременности и в период грудного вскармливания (дилтиазем проникает в грудное молоко).

Женщинам детородного возраста до назначения Дилтиазема ретард следует исключить беременность.

Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулы следует принимать перед едой, целиком, запивая достаточным количеством воды. Капсулы нельзя открывать или разжевывать.

Рекомендуемая начальная доза составляет 90 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 270 - 360 мг в сутки (в два приема). Коррекцию режима дозирования следует проводить не ранее чем через две недели лечения.

Максимальная суточная доза составляет 360 мг. После достижения стабильного эффекта рекомендуется каждые 2-3 месяца оценивать возможность уменьшения суточной дозы.

Лечение препаратом Дилтиазем ретард обычно является долговременным. Прекращение терапии или изменение дозировки следует осуществлять только по назначению врача.

Прием препарата нельзя прекращать внезапно, особенно пациентам со стенокардией. При необходимости прекращения приема дозу препарата Дилтиазем ретард следует уменьшать постепенно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Следует соблюдать осторожность при применении препарата (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Следует соблюдать осторожность при применении препарата (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Побочное действие

Побочные реакции представлены ниже и систематизированы по системно-органным классам и частоте возникновения: очень часто ($>1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень редко – тяжелые аллергические реакции, такие как эозинофилия и лимфаденопатия;

частота неизвестна – тромбоцитопения.

Нарушения метаболизма и питания:

очень редко - гипергликемия***.

Психические нарушения:

нечасто – нервозность, бессонница, галлюцинации и депрессивное настроение, спутанность сознания, нарушение сна;

частота неизвестна – расстройства настроения (включая депрессию).

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, головокружение, усталость, ощущение слабости;

частота неизвестна – экстрапирамидный синдром, миоклонус.

Нарушения со стороны сердца:

часто – АВ-блокада** (I, II или III степени; блокада ножек пучка Гиса), ощущение сердцебиения, отек голеностопных суставов;

нечасто – брадикардия*;

очень редко – СА-блокада**, артериальная гипотензия, обморок, сниженная частота сердечных сокращений или сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – прилив крови;

нечасто – ортостатическая гипотензия;

частота неизвестна – васкулит (включая лейкоцитокластический васкулит).

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – запор, диспепсия, боль в желудке, тошнота;

нечасто – желудочно-кишечный дискомфорт (рвота, изжога, диарея);

редко – сухость во рту;

очень редко – гиперплазия десен, которая может появиться во время длительного применения дилтиазема (нужно соблюдать гигиену полости рта), и полностью прекращается после прекращения терапии.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто – повышение активности “печеночных” ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ, гамма-ГТ и щелочная фосфатаза) как признак острой печеночной недостаточности*;

частота неизвестна – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – эритема, аллергические кожные реакции, такие как покраснение кожи, зуд и экзантема;

редко – крапивница;

очень редко – тяжелые аллергические кожные реакции, такие как мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), изменения кожи, такие как эритематозная волчанка;

частота неизвестна – светочувствительность (в том числе лихеноидный кератоз кожи, который появляется на участках тела вследствие воздействия солнечных лучей), ангионевротический отек, сыпь, потливость, эксфолиативный дерматит,

острый генерализованный экзантематозный пустулёз, иногда десквамативная эритема с лихорадкой или без нее.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

очень редко – эректильная дисфункция;

частота неизвестна – гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – периферический отек;

часто – общие расстройства настроения.

*Рекомендуется регулярно проверять функцию печени.

**Особенно в больших дозах и/или в случае сердечных заболеваний.

***Особое внимание следует уделять пациентам, страдающим сахарным диабетом.

Передозировка

Симптомы: выраженная брадикардия, выраженное снижение АД, переходящее в коллапс, нарушение атриовентрикулярной и синоатриальной проводимости, спутанность сознания, ступор, рвота, метаболический ацидоз, гипергликемия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, асистолия.

Лечение: специфического антидота нет, лечение зависит от клинических симптомов. Необходимо использовать все возможности первичного элиминирования, провести промывание желудка, вызвать рвоту и т.д., назначить активированный уголь, симптоматическая терапия.

Контролируются показатели жизненно важных функций, корректируются в условиях интенсивной терапии, в следующих случаях:

- при АВ блокаде II и III степени, брадикардии – в/в введение парасимпатолитических веществ (например, атропин 0,6-1,0 мг) или симпатомиметиков, возможно использование временного электрокардиостимулятора;

- при артериальной гипотензии – необходимо привести пациента в горизонтальное положение, чтобы компенсировать объем, при необходимости - внутривенное введение симпатомиметиков (например, дофамин, добутамин, норэпинефрин (норадреналин));
- при сердечной недостаточности – внутривенное введение сердечных гликозидов, диуретиков, возможно катехоламинов (дофамин, добутамин). Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны;
- при остановке сердца – непрямой массаж сердца, искусственное дыхание, мониторинг ЭКГ, при необходимости - использование электрокардиостимулятора или дефибрилляции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Комбинации, противопоказанные к применению

Дантролен (внутривенное введение). У животных при одновременном внутривенном введении дантролена и верапамила наблюдалась фибрилляция предсердий с летальным исходом. По этой причине, одновременное применение дилтиазема с внутривенным введением дантролена противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Ивабрадин. Одновременное применение с ивабрадином противопоказано из-за дополнительного воздействия дилтиазема на снижение частоты сердечных сокращений (см. раздел «Противопоказания»).

Комбинации, требующие осторожности при применении

Альфа-адреноблокаторы. Риск усиления антигипертензивного действия. Одновременное применение альфа-адреноблокаторов может вызвать или усугубить артериальную гипотензию. Совместное назначение дилтиазема с альфа-адреноблокаторами возможно только при строгом контроле артериального давления.

Бета-адреноблокаторы. Риск развития нарушений сердечного ритма (выраженная брадикардия, остановка синусового узла), нарушений синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости и сердечной недостаточности (синергический эффект). Такую комбинацию следует назначить только под тщательным клиническим контролем и мониторингом ЭКГ, особенно в начале лечения. Сообщалось о повышенном риске развития депрессии при одновременном применении дилтиазема с бета-адреноблокаторами (см. раздел «Побочное действие»).

Комбинация дилтиазема с бета-адреноблокаторами, характеризующимися значительным эффектом «первого прохождения» через печень (например, с пропранололом), может потребовать снижения дозы последних.

Амиодарон. Повышенный риск развития брадикардии. При одновременном применении с дилтиаземом требуется соблюдать особую осторожность особенно у пациентов пожилого возраста и при применении высоких доз.

Дигоксин. Повышенный риск развития брадикардии. При одновременном применении с дилтиаземом требуется соблюдать особую осторожность, особенно у пациентов пожилого возраста и при применении высоких доз. Дилтиазем может вызвать небольшое повышение концентрации дигоксина в плазме крови, что требует тщательного контроля АВ-проводимости.

Другие антиаритмические препараты. Поскольку дилтиазем обладает антиаритмическими свойствами, его одновременное применение с другими антиаритмическими средствами не рекомендуется из-за риска усиления побочных эффектов со стороны сердца. В случае необходимости комбинированную терапию следует проводить только под тщательным клиническим наблюдением и мониторингом ЭКГ.

Нитраты. Комбинированная терапия может привести к усилению антигипертензивного эффекта и обморокам (аддитивный вазодилататорный

эффект). Если пациент получает лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, то при назначении нитратов их дозу необходимо увеличивать постепенно.

Клонидин. Сообщалось о синусовой брадикардии, приводящей к госпитализации и необходимости установки электрокардиостимулятора при одновременном применении клонидина с дилтиаземом. Следует тщательно контролировать частоту сердечных сокращений у пациентов, получающих одновременно дилтиазем и клофелин.

Анестетики. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов могут усиливать угнетение сократительной способности, проводимости и автоматизма сердца, а также расширение сосудов, обусловленные действием анестетиков.

Рентгеноконтрастные препараты. У пациентов, получающих дилтиазем могут усиливаться сердечно-сосудистые побочные эффекты внутривенного болюсного введения ионных рентгеноконтрастных веществ, такие как артериальная гипотензия.

Литий. Одновременное применение дилтиазема с препаратами лития увеличивают риск нейротоксичности, вызванной литием.

Циклоспорин. Риск повышения концентрации циклоспорина в крови. Рекомендуется снизить дозу циклоспорина, контролировать функцию почек, определять концентрации циркулирующего циклоспорина и корректировать дозу во время комбинированной терапии с дилтиаземом и после его прекращения.

Карбамазепин. Риск повышения концентрации карбамазепина в крови.

Рекомендуется определять концентрацию карбамазепина в плазме крови и при необходимости корректировать дозу.

Фенитоин. При одновременном применении дилтиазема может повышать концентрацию фенитоина в плазме крови. Рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови.

Рифампицин. Риск значительного снижения концентрации дилтиазема в плазме крови после начала терапии рифампицином. Пациент должен находиться под тщательным наблюдением при начале или прекращении применения рифампицина.

Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов. Риск увеличения концентрации дилтиазема в плазме крови. Пациенты, получающие постоянную терапию дилтиаземом, должны находиться под тщательным наблюдением при начале или прекращении терапии блокаторами H₂-рецепторов, такими как циметидин и ранитидин. Может потребоваться коррекция суточной дозы дилтиазема.

Бензодиазепины. Дилтиазем значительно повышает концентрацию мидазолама и триазолама в плазме крови и увеличивает их период полувыведения. Следует соблюдать особую осторожность при назначении метаболизируемых изоферментом CYP3A4 бензодиазепинов короткого действия пациентам, принимающим дилтиазем.

Фармакокинетические взаимодействия, которые необходимо принимать во внимание

Ингибиторы, индукторы и субстраты CYP3A4.

Дилтиазем метаболизируется изоферментом CYP3A4. Было установлено умеренное (менее чем в 2 раза) повышение концентрации дилтиазема в плазме крови в случаях одновременного применения с мощным ингибитором CYP3A4. Грейпфрутовый сок может увеличить системную экспозицию дилтиазема (в 1,2 раза). Пациенты, употребляющие грейпфрутовый сок, должны находиться под наблюдением на предмет усиления побочных эффектов дилтиазема. При

подозрении на взаимодействие следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Дилтиазем также является ингибитором изофермента CYP3A4. Одновременное применение с другими субстратами CYP3A4 может привести к увеличению концентрации в плазме любого из совместно назначенных препаратов. Одновременное применение дилтиазема с индуктором CYP3A4 может привести к снижению концентрации дилтиазема в плазме крови.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Дилтиазем является ингибитором CYP3A4 и, как было установлено, значительно увеличивает площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) некоторых статинов. При одновременном применении дилтиазема со статинами, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как аторвастатин, флувастатин и симвастатин) повышается риск развития миопатии и рабдомиолиза. При необходимости совместного применения может потребоваться коррекция дозы статина. По возможности рекомендуется применять совместно с дилтиаземом, статины, не метаболизируемые изоферментом CYP3A4 (например, правастатин).

Барбитураты. Концентрация дилтиазема в сыворотке крови может быть снижена при одновременном применении индукторов CYP3A4 (таких как фенobarбитал и примидон).

Глюкокортикостероиды. Дилтиазем может повышать концентрацию метилпреднизолона в крови (за счет ингибирования CYP3A4 и, возможно, ингибирование Р-гликопротеина). В начале лечения метилпреднизолоном пациент должен находиться под наблюдением. Может потребоваться коррекция дозы метилпреднизолона.

Тикагрелор. Системная экспозиция тикагрелора может увеличиваться при одновременном применении с дилтиаземом. Одновременное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивало C_{max} тикагрелора на 69% и AUC в 2,7

раза. $C_{\max}$ активного метаболита тикагрелора снизилась на 38%, а AUC осталась неизменной.

Цилостазол. Возможно ингибирование метаболизма цилостазола (за счет ингибирования изофермента CYP3A4). Было установлено, что одновременное применение дилтиазема увеличивает AUC цилостазола на 44% и усиливает его фармакологическую активность на 19%.

Ингибиторы протеазы (например, атазанавир, ритонавир). Возможно повышение концентрации дилтиазема в плазме крови.

Ингибиторы mTOR (механистическая мишень рапамицина). После одновременного перорального приема 10 мг раствора сиролимуса и 120 мг дилтиазема максимальной концентрации ($C_{\max}$) и AUC сиролимуса (субстрат CYP3A4) увеличился в 1,4 и 1,6 раза соответственно. Дилтиазем может повышать концентрацию эверолимуса в крови путем ингибирования метаболизма посредством CYP3A4 или транспорта эверолимуса из клеток кишечника с участием Р-гликопротеина. При одновременном применении с дилтиаземом может потребоваться снижение дозы ингибиторов mTOR, таких как сиролимус, темсиролимус или эверолимус.

Теофиллин. Возможно повышение концентрации дилтиазема в крови.

Буспирон. У здоровых добровольцев дилтиазем значительно увеличил среднюю AUC буспилона в 5,5 раза и $C_{\max}$ в 4,1 раза по сравнению с плацебо. При одновременном применении с дилтиаземом возможно усиление фармакологических эффектов и повышение токсичности буспилона.

Диазепам. Сообщалось, что диазепам вызывает значительное снижение концентрации дилтиазема в плазме крови (в среднем на 20-30%).

Нифедипин. При одновременном применении с дилтиаземом отмечается значительное увеличение концентрации нифедипина из-за снижения его метаболизма в печени, а также возрастает риск артериальной гипотензии.

Ибрутиниб. При одновременном приеме с дилтиаземом отмечалось увеличение концентрации ибрутиниба в плазме крови из-за снижения метаболизма в печени. В течение всего периода применения данной комбинации необходим тщательный клинический мониторинг и снижение дозы ибрутиниба до 140 мг в сутки.

Трициклические антидепрессанты. Дилтиазем может повышать биодоступность трициклических антидепрессантов.

Прочие комбинации, которые необходимо принимать во внимание

Пациентам, получающим дилтиазем одновременно с другими препаратами, влияющими на сократительную способность миокарда и/или проводимость сердца, необходимы осторожность и тщательное титрование дозы препарата в связи с возможностью аддитивного действия.

Препараты, вызывающие ортостатическую гипотензию. Усиление антигипертензивного эффекта может наблюдаться при одновременном применении дилтиазема с другими препаратами для лечения артериальной гипертензии (например, бета-адреноблокаторами, диуретиками, ингибиторами АПФ) или лекарственными средствами, вызывающими артериальную гипотензию (такими как нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, трициклические антидепрессанты, нейролептики, агонисты дофамина).

Антиагрегантные средства. В фармакодинамическом исследовании было показано, что дилтиазем ингибирует агрегацию тромбоцитов. Хотя клиническое значение этого явления неизвестно, следует учитывать потенциальный аддитивный эффект при одновременном применении дилтиазема с антиагрегантными препаратами.

Финголимод. Утяжеление брадикардии при одновременном применении с дилтиаземом может привести к летальному исходу. Необходимо проводить клинический и ЭКГ мониторинг (контроль частоты сердечных сокращений) в

течение 24 часов после первого одновременного приема финголимода и дилтиазема.

Лекарственные средства, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Повышение риска развития желудочковых нарушений ритма, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». При необходимости совместного назначения требуется клинический мониторинг и контроль ЭКГ

Этанол. Этанол (алкоголь) может оказывать гипотензивное действие. Одновременное применение с антигипертензивными средствами, включая дилтиазем, может привести к дополнительному снижению артериального давления и развитию ортостатической гипотензии.

Особые указания

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами со сниженной сократительной функцией левого желудочка, брадикардией (риск утяжеления брадикардии), АВ-блокадой 1-й степени или удлинением интервалом PR на электрокардиограмме (риск усугубления нарушений АВ-проводимости и – в редких случаях - развития полной АВ-блокады).

У пожилых пациентов, а также у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью может наблюдаться повышение концентрации дилтиазема в плазме крови. Следует соблюдать особые меры предосторожности при применении препарата. В начале лечения следует тщательно контролировать показатели гемодинамики, особенно частоту сердечных сокращений.

Сообщалось о случаях развития острой почечной недостаточности в результате снижения почечной перфузии у пациентов со сниженной функцией левого желудочка, тяжелой брадикардией или тяжелой артериальной гипотензией.

При необходимости общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о том, что пациент принимает дилтиазем. При одновременном применении с

анестетиками, блокаторы «медленных» кальциевых каналов могут вызывать угнетение сердечной сократимости, проводимости и автоматизма, а также вазодилатацию (см. раздел «Побочное действие»).

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, такие как дилтиазем, могут вызвать колебания настроения, включая депрессию (см. раздел «Побочное действие»). Ранее выявление соответствующих симптомов имеет важное значение, особенно у предрасположенных пациентов. В таких случаях следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата.

Применение дилтиазема может вызвать бронхоспазм, включая обострение бронхиальной астмы, особенно у пациентов с уже существующей гиперреактивностью бронхов. Сообщалось также о случаях развития бронхоспазма после увеличения дозы. Во время терапии дилтиаземом пациенты должны находиться под наблюдением для выявления симптомов нарушений дыхания.

Дилтиазем оказывает угнетающее влияние на моторику кишечника. Поэтому препарат следует применять с осторожностью у пациентов с риском развития кишечной непроходимости. Остатки таблеток пролонгированного действия могут появляться в стуле пациентов, что не имеет клинического значения.

Как и другие блокаторы «медленных» кальциевых каналов, дилтиазем влияет на секрецию инсулина и его периферическое действие, подавляя поступление кальция в клетки. Пациентам с латентным или манифестным сахарным диабетом необходим тщательный мониторинг в связи с возможным повышением уровня глюкозы в крови (см. раздел «Побочное действие»).

При применении дилтиазема описаны поражения кожи (см. раздел «Побочное действие»), которые могут быть преходящими и исчезнуть, несмотря на продолжение терапии. Однако также нечасто сообщалось о кожных высыпаниях, прогрессирующих до многоформной эритемы и/или

эксфолиативного дерматита. Если кожные нежелательные реакции сохраняются, прием препарата Дилтиазем ретард следует прекратить.

Одновременное применение дилтиазема и бета-адреноблокаторов требует осторожности, поскольку у некоторых пациентов наблюдались аддитивное воздействие на частоту сердечных сокращений, АВ-проводимость, артериальное давление или сократительную функцию левого желудочка. Рекомендуется тщательное медицинское наблюдение.

Как правило, дилтиазем не следует назначать пациентам с нарушением функции левого желудочка, получающим терапию бета-адреноблокаторами. Однако в исключительных случаях, когда, по мнению врача, совместное применение является необходимым, лечение дилтиаземом следует начинать с низких доз в условиях стационара. Дилтиазем не обеспечивает защиту от рисков, связанных с резкой отменой бета-адреноблокаторов.

Вспомогательные вещества

Препарат Дилтиазем ретард содержит сахарозу. Пациентом с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или дефицит сахаразы-изомальтазы, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Препарат Дилтиазем ретард содержит краситель солнечный закат желтый (дозировки 90 и 180 мг), краситель пунцовый (Понсо 4R) и краситель бриллиантовый черный (дозировка 180 мг), которые могут вызвать аллергические реакции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

До настоящего времени не установлено, что прием дилтиазема в рекомендуемых дозах оказывает влияние на психомоторную активность пациента. У пациентов 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 с пролонгированным высвобождением 90 мг и 180 мг.

По 7 капсул (с дозировкой 90 мг) или 10 капсул (с дозировкой 180 мг) помещают в термосвариваемые блистеры из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.,

ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

Производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества)

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.,

ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

Организация, принимающая претензии потребителей:

Представитель производителя в РФ

ООО «Ромфарм», Россия

121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, строение 3, этаж 6, пом. II, ком. 20-20А.

Тел./факс: (495) 787-78-44

Доверенный представитель

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.



Т.С. Колодезная