

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дилтиазем Ланнахер, 90 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Дилтиазем Ланнахер, 180 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дилтиазем.

Дилтиазем Ланнахер, 90 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 90 мг дилтиазема гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 60,0 мг (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Дилтиазем Ланнахер, 180 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 180 мг дилтиазема гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 120,0 мг (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, на поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Дилтиазем Ланнахер показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше.

- Артериальная гипертензия
- Профилактика приступов стенокардии (в том числе, стенокардии Принцметала)
- Профилактика приступов наджелудочковых аритмий (пароксизмальная тахикардия,

мерцание или трепетание предсердий, экстрасистолия)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Режим дозирования устанавливают индивидуально.

Рекомендуемая начальная доза составляет 1 таблетка по 90 мг 2 раза в сутки. Средняя суточная доза составляет 180-270 мг. Коррекцию режима дозирования можно проводить не ранее чем через две недели лечения. Максимальная суточная доза составляет 360 мг. При длительном лечении с хорошим терапевтическим эффектом возможно уменьшение дозы.

Лечение препаратом Дилтиазем Ланнахер 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 Ланнахер следует уменьшать постепенно.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Следует соблюдать осторожность при применении препарата (см. раздел 4.4).

Пациенты пожилого возраста

Следует соблюдать осторожность при применении препарата (см. раздел 4.4).

Дети

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

Способ применения

Таблетки принимают внутрь, целиком, перед едой, запивая небольшим количеством жидкости. Таблетки нельзя измельчать или разжевывать.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к дилтиазему и другим производным бензотиазепина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Синоатриальная и атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением пациентов с кардиостимулятором), выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла без применения искусственного водителя ритма, кардиогенный шок, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдром Лауна-Ганонга-Левина в сочетании с трепетанием или фибрилляцией предсердий (кроме больных с кардиостимулятором), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.), острая

сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность (в стадии декомпенсации), инфаркт миокарда с признаками левожелудочковой недостаточности, желудочковая тахикардия с широким комплексом QRS, беременность, период лактации, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Одновременное применение с ивабрадином (см. раздел 4.5).

Одновременное применение с ломитапидом (см. раздел 4.5).

Одновременное применение с внутривенной инфузией дантролена (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Дилтиазем Ланнахер 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 или удлинении интервала PQ, в острой фазе инфаркта миокарда (без левожелудочковой сердечной недостаточности), гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, при одновременном применении с бета-адреноблокаторами или дигоксином, компенсированной хронической сердечной недостаточности, у пациентов пожилого возраста.

Особые указания

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

Дилтиазем снижает проводимость миокарда, поэтому его с особой осторожностью назначают пациентам с АВ блокадой I степени и с брадикардией. Осторожность необходима и при применении у пациентов с нарушением функции левого желудочка сердца.

Дилтиазем с осторожностью назначают пациентам, уже принимающим другие лекарственные средства, в частности, бета-адреноблокаторы, поскольку у некоторых пациентов наблюдались аддитивное воздействие на частоту сердечных сокращений, атриовентрикулярную проводимость, артериальное давление или сократительную функцию левого желудочка. У данной группы пациентов процесс лечения следует проводить под тщательным наблюдением врача-кардиолога.

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.

Сообщалось о случаях развития острой почечной недостаточности, вторичной по отношению к снижению почечной перфузии, у пациентов с заболеваниями сердца, особенно со сниженной функцией левого желудочка, тяжелой брадикардией или тяжелой артериальной гипотензией. Рекомендуются тщательный мониторинг функции почек.

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. У пациентов с нарушением функции печени, суточная доза не должна превышать 90 мг и рекомендуется регулярно проводить контроль функции печени.

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.

Для пожилых пациентов доза подбирается индивидуально, т.к. может увеличиваться период полувыведения дилтиазема.

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.

При применении дилтиазема описаны поражения кожи (см. раздел 4.8), 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. В случае возникновения стойких кожных высыпаний, перерастающих в полиморфную эритему и в эксфолиативный дерматит – прием препарата Дилтиазем Ланнахер 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 Ланнахер). При одновременном применении с анестетиками, блокаторы «медленных» кальциевых каналов могут вызывать угнетение сердечной сократимости, проводимости и автоматизма, а также вазодилатацию (см. раздел 4.8). Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, такие как дилтиазем, могут

вызывать колебания настроения, включая депрессию (см. раздел 4.8). Раннее 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 4.8).

Вспомогательные вещества

Препарат Дилтиазем Ланнахер содержит лактозу. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

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 4.3).

Ивабрадин. Одновременное применение с ивабрадином противопоказано из-за дополнительного воздействия дилтиазема на снижение частоты сердечных сокращений (см. раздел 4.3).

Ломитапид. Дилтиазем (умеренный ингибитор CYP3A4) может повышать концентрацию ломитапида в плазме крови за счет ингибирования CYP3A4, что приводит к увеличению риска повышения активности «печеночных» ферментов (см. раздел 4.3).

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 назначать 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 4.8). Комбинация дилтиазема с бета-адреноблокаторами, характеризующимися значительным эффектом «первого прохождения» через печень (например, с пропранололом), может потребовать снижения дозы последних. Дилтиазем может повышать биодоступность пропранолола.

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 увеличивает концентрацию дигоксина (до 50 %), что требует тщательного контроля атриовентрикулярной проводимости.

При одновременном приеме дилтиазема с антиаритмическими средствами, бета-адреноблокаторами, сердечными гликозидами возможно развитие брадикардии, нарушение атриовентрикулярной проводимости, появление симптомов сердечной недостаточности.

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. Дилтиазем повышает концентрацию морацизина в плазме крови.

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

Салицилаты. Салицилаты дополнительно угнетают способность к агрегации тромбоцитов.

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 лекарственные средства, снижающие АД, усиливают гипотензивный эффект дилтиазема.

Антипсихотические средства (нейролептики) усиливают антигипертензивный эффект дилтиазема.

Нитраты. Возможно одновременное назначение нитратов (в том числе пролонгированных форм). Комбинированная терапия может привести к усилению антигипертензивного эффекта и обморокам (аддитивный вазодилаторный 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. Дилтиазем увеличивает концентрации лития. Одновременное применение дилтиазема с препаратами лития увеличивает риск нейротоксичности, вызванной литием. 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 симпатические лекарственные средства снижают гипотензивный эффект.

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 ее прекращения. 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 на 20-30 %.

Карбамазепин. Риск повышения концентрации карбамазепина в крови (40-70 %) и повышает риск возникновения побочных реакций, в т.ч. атаксии, нистагма, диплопии, головной боли, рвоты, спутанности сознания. Рекомендуется определять концентрацию карбамазепина в плазме крови и при необходимости корректировать дозу.

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

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. Циметидин ослабляет процесс биотрансформации дилтиазема в печени, замедляет его выведение, увеличивая продолжительность действия дилтиазема. 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.

Имипрамин. Дилтиазем увеличивает концентрации имипрамина.

Бензодиазепины. Дилтиазем угнетает метаболизм мидазолама и значительно повышает концентрацию мидазолама и триазолама в плазме крови и увеличивает их период полувыведения (усиление седативного действия). 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).

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.

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

Хинидин. Дилтиазем повышает концентрацию в крови хинидина (может потребоваться снижение дозы).

Вальпроевая кислота. Дилтиазем повышает концентрацию в крови вальпроевой кислоты (может потребоваться снижение дозы).

Глюкокортикостероиды. Дилтиазем может повышать концентрацию метилпреднизолона в крови (за счет ингибирования CYP3A4 и, возможно, ингибирования 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. Дилтиазем увеличивает концентрацию теофиллина в плазме крови (40-70 %) и повышает риск возникновения побочных реакций, в т.ч. атаксии, нистагма, диплопии, головной боли, рвоты, спутанности сознания.

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 выведение нифедипина снижается, 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.

Дилтиазем может повышать биодоступность *трициклических антидепрессантов*.

Гипогликемические средства. Дилтиазем усиливает действие гипогликемических средств для приема внутрь (например, хлорпропамида и глипизиды).

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Недостаточно данных о применении дилтиазема беременными женщинами. Были зарегистрированы два случая сердечно-сосудистой недостаточности у новорожденных, чьи матери принимали дилтиазема гидрохлорид в первом триместре беременности. Исследования на животных с применением дилтиазема гидрохлорида выявили репродуктивную токсичность, в том числе тератогенное действие. По этим причинам препарат Дилтиазем Ланнахер противопоказан к применению при беременности (см. раздел 4.3). Женщинам в репродуктивном возрасте до назначения дилтиазема гидрохлорида следует исключить беременность. Во время лечения дилтиазема гидрохлоридом должны быть использованы надежные методы контрацепции.

Лактация

Дилтиазем проникает в грудное молоко, поэтому его применение в период грудного

вскармливания противопоказано. При необходимости применения дилтиазема гидрохлорида кормление грудью следует прекратить (см. раздел 4.3).

Фертильность

На основании исследований *in vivo* и *in vitro*, нельзя исключить обратимые нарушения фертильности у мужчин при длительном применении дилтиазема гидрохлорида.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Применение препарата Дилтиазем Ланнахер может негативно сказываться на выполнении работы, требующей высокой скорости психических и физических реакций (например, управление транспортными средствами, механизмами, работа на высоте и т.п.). Во время приема препарата Дилтиазем Ланнахер не рекомендуется употребление спиртных напитков.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены ниже в таблице и систематизированы по системно-органным классам и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных).

Класс системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					Тяжелые аллергические реакции, такие как эозинофилия и лимфаденопатия	Тромбоцитопения
Нарушения метаболизма и питания					Гипергликемия***	
Психические нарушения			Нервозность, бессонница, галлюцинации депрессивное настроение, спутанность сознания, нарушения сна			Расстройства настроения (включая депрессию)
Нарушения со стороны		Головная боль, голо-				Экстрапирамидный синдром, миокло-

нервной системы		вокругение, усталость, ощущение слабости				нус
Нарушения со стороны сердца		атриовентрикулярная блокада** (I, II или III степени; блокада ножек пучка Гиса), ощущение сердцебиения, отек голеностопных суставов	Брадикардия*		Синоаурикулярная блокада**, артериальная гипотензия, обморок, снижение сердечного выброса или сердечная недостаточность	
Нарушения со стороны сосудов		Прилив крови	Ортостатическая гипотензия			Васкулит (включая лейкоцитокластический васкулит)
Желудочно-кишечные нарушения		Запор, диспепсия, боль в желудке, тошнота	Желудочно-кишечный дискомфорт (рвота, изжога, диарея)	Сухость во рту	Гиперплазия десен	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение активности «печеночных» ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ, гамма-ГТ и щелочная фосфатаза) как признак острой печеночной недостаточности*			Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Эритема, аллергические кожные реакции, такие как покраснение кожи, зуд и экзантема		Крапивница	Тяжелые аллергические кожные реакции, такие как мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), изменения кожи как эритематоз-	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 пустулез, иногда десквамативная эритема с лихорадкой или без

					ная волчанка	нес волчаночно- подобный синдром
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез					Эректильная дисфункция	Гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферический отек	Общие расстройства настроения				

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

* Рекомендуется регулярно проверять функцию печени.

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Брадикардия с или без изоритмической диссоциацией, выраженное снижение АД, переходящее в коллапс, нарушение атриовентрикулярной и синоатриальной проводимости и даже остановка сердца, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, асистолия, острая почечная недостаточность, тошнота, рвота, метаболический ацидоз, гиперкалиемия.

Лечение

Специфического антидота нет, лечение зависит от клинических симптомов и тяжести проявлений передозировки. Необходимо использовать все возможности первичного элиминирования, провести промывание желудка, вызвать рвоту и т.д., назначить активированный уголь, дальнейшее лечение симптоматическое.

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

- при атриовентрикулярной 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 разместить 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 не эффективны;
- при остановке сердца – непрямой массаж сердца, искусственное дыхание, мониторинг ЭКГ, при необходимости использование электрокардиостимулятора или дефибрилляции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C08DB01

Механизм действия

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 синусовом 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 максимальную 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 свидетельствуют 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема 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.

Биотрансформация

Подвергается интенсивному метаболизму в печени путем деацетилирования и деметилирования (при участии изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7) с образованием активного метаболита деацетилдилтиазема, 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).

Элиминация

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.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Полиакрилата дисперсия 30%

Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1 : 1]

Аммония метакрилата сополимер, тип В

Гипромеллоза 5 мПа·с

Магния стеарат

Оболочка:

Гипромеллоза 5 мПа·с

Макрогол 6000

Титана диоксид (Е171)

Тальк

Полиакрилата дисперсия 30%

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из поливинилхлорида и алюминиевой фольги (ПВХ/Ал).

По 2 блистера (для таблеток 90 мг) или по 3 блистера (для таблеток 180 мг) вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ирландия

БАУШ ХЕЛС ИРЛАНДИЯ ЛИМИТЕД

3013 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия D24 PPT3

Тел.: 00353 1 466 1966

Электронная почта: quality.birl@bauschhealth.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Бауш РУМО»

115114, Россия, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Замоскворечье, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3

Тел.: +7 (499) 759-40-00

Электронная почта: office.ru@bauschhealth.com

Республика Беларусь

ТОО «Бауш Фарма Казахстан»

Республика Казахстан, г. Алматы, А15Е3В3, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 7, кв. 333

Тел.: + 7 727 311 00 46

Электронная почта: office.kz@bauschhealth.com

8. НОМЕР(-А) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дилтиазем Ланнахер доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.