

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

Дилтиазем, 60 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дилтиазем.

Каждая таблетка содержит 60 мг дилтиазема (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, касторовое масло (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета с риской на одной стороне.

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

Препарат Дилтиазем показан к применению у взрослых.

- Стабильная стенокардия.
- Артериальная гипертензия.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Взрослые**Стабильная стенокардия*

Рекомендуемая начальная доза – 60 мг (1 таблетка) 3-4 раза в сутки. При недостаточном антиангинальном эффекте дозу следует постепенно увеличить до 2 таблеток 3 раза в сутки.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза – 60 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки. При недостаточном антигипертензивном эффекте дозу можно увеличить до 2 таблеток 3 раза в сутки.

Максимальная суточная доза составляет 360 мг (6 таблеток). После достижения стабильного эффекта рекомендуется каждые 2-3 месяца оценивать возможность уменьшения суточной дозы.

Лечение препаратом Дилтиазем 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 следует уменьшать постепенно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции печени и почек

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

Внутрь. Таблетки принимают целиком, запивая небольшим количеством воды. Таблетки нельзя разжевывать или измельчать.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дилтиазему или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Атриовентрикулярная (АВ) блокада II или 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 артериальное давление (АД) менее 90 мм рт.ст.).
- Одновременное применение с внутривенной инфузией дантролена (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с ивабрадином (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с ломитапидом (см. раздел 4.5).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Дилтиазем 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.

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

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 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 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).

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. Если кожные нежелательные реакции сохраняются, прием препарата Дилтиазем 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. Рекомендуются 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 содержит лактозы моногидрат. 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».

Препарат Дилтиазем содержит масло касторовое гидрогенизированное, которое может вызывать расстройство желудка и диарею (понос).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 электрокардиограммы (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.

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 нежелательных реакций 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 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 нежелательные реакции внутривенного болюсного введения ионных рентгеноконтрастных веществ, такие как артериальная гипотензия.

Литий. Одновременное применение дилтиазема с препаратами лития увеличивает 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 ее прекращения.

Карбамазепин. Риск повышения концентрации карбамазепина в крови. 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.

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 нежелательных реакций 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 рабдомио-

лиза. При необходимости совместного применения может потребоваться коррекция дозы статины. 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, 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.

Теofilлин. 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 дру-

гими 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 финголимоды 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

Дилтиазема гидрохлорид противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

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 дилтиазема гидрохлорид 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 адекватные 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

Препарат может уменьшить время реакции даже при использовании по назначению, и это может нарушить способность активно участвовать в дорожном движении, работе с механизмами или работе без защитного снаряжения. Это особенно актуально в начале

лечения, при увеличении дозы, при замене лечебного средства и при одновременном приеме алкоголя. Не было проведено адекватных исследований для подтверждения этого.

4.8. Нежелательные реакции

Побочные 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 нервной системы		Головная боль, головокружение, усталость, ощущение слабости				Экстрапирамидный синдром, миоклонус
Нарушения со стороны сердца		AV-блокада** (I, II или III степени; блокада ножек пучка Гиса), ощущение сердцебиения, отек голеностопных суставов	Брадикардия*		СА-блокада**, артериальная гипотензия, обморок, сниженная частота сердечных сокращений или сердечная недостаточность	
Нарушения со стороны сосудов		Прилив крови	Ортостатическая гипотензия			Васкулит (включая лейкоцитокластический васкулит)
Желудочно-кишечные нарушения		Запор, диспепсия, боль в желудке,	Желудочно-кишечный дискомфорт (рвота, изжога, диарея)	Сухость во рту	Гиперплазия десен	

		тошнота				
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 эритематозная волчанка	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 нее, 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 лю-

бых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы: брадикардия с или без изоритмической диссоциацией, выраженное снижение АД, переходящее в коллапс, нарушение атриовентрикулярной проводимости и даже остановка сердца, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, асистолия, острая почечная недостаточность.

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, и 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, возможна установка 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 неэффективны;
- при остановке сердца – непрямой массаж сердца, искусственная вентиляция легких, мониторинг ЭКГ, при необходимости использование кардиостимулятора 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 атриоventрикулярном 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 появлению 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 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 стимуляции 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

При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 4-6 ч. 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.

Биотрансформация

После всасывания из ЖКТ активное вещество подвергается интенсивному метаболизму, вследствие эффекта «первого прохождения» преимущественно через печень.

Элиминация

В печени метаболизируется с образованием нескольких промежуточных продуктов обмена, большинство которых выводится из организма желчью (65 %), а в меньшей мере почками (35 %). Период полувыведения составляет 4-10 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

касторовое масло гидрированное
лактозы моногидрат
макрогол 6000
магния стеарат

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 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из алюминиевой фольги и пленки ПВХ.

По 3 блистера (30 таблеток) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Северная Македония / Republic of North Macedonia
АЛКАЛОИД АД Скопье / ALKALOID AD Skopje
Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье / Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000 Skopje
Тел.: + 389 2 310 40 00
E-mail: alkaloid@alkaloid.com.mk

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «АЛКАЛОИД-РУС»
115114, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Замоскворечье, ул. Летниковская, д. 2, стр. 1, этаж 10, помещ./ком. I/1a
Тел.: (495) 502-92-97
E-mail: infoAlk@alkaloid.com.mk

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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