

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДІАКОРДИН® 60

(DIACORDIN® 60)

Склад:

діюча речовина: дилтіазем;

1 таблетка містить дилтіазему гідрохлориду 60 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, віск гірський, кремнію діоксид метильований, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі з жовтуватим відтінком плоскі таблетки з розподільчою рискою, діаметром близько 10,5 мм, з характерним запахом допоміжних речовин.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважаючою дією на серце. Похідні бензотіазепіну. Код АТХ C08D B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Дилтіазем застосовують для профілактики нападів стенокардії та зниження артеріального тиску. Препарат зменшує потребу міокарда у кисні і покращує коронарне кровопостачання, що попереджує виникнення нападу стенокардії. Дилтіазем впливає на судини, внаслідок чого знижується артеріальний тиск.

Механізм дії дилтіазему полягає в обмеженні потрапляння кальцію у клітини міокарда і клітини гладких м'язів судинних стінок, що має наслідком вазодилатацію, яка, у свою чергу, спричиняє зменшення периферичного опору судин та зниження артеріального тиску. Цей лікарський засіб не спричиняє рефлекторної тахікардії, зумовленої негативним хронотропним ефектом дилтіазему. Клінічна відповідь досягається за рахунок доз дилтіазему, які викликають мінімальний негативний інотропний ефект або взагалі не викликають такого ефекту. Дилтіазем зменшує потребу міокарда у кисні. Антиангінальний ефект спостерігається вже після прийому початкової дози, тоді як антигіпертензивний ефект проявляється лише після приблизно 2 тижнів безперервного застосування препарату.

Фармакокінетика. Дилтіазем дуже швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті і потрапляє у кров через кілька хвилин після прийому. Максимальна концентрація у плазмі

спостерігається через 4,1-7,1 години після прийому. Ступінь зв'язування дилтіазему з білками плазми – від 80 до 85 %. Через ефект першого проходження біодоступність таблетки, що містить 60 мг дилтіазему, становить близько 40 %.

Біологічне напіввиведення дилтіазему складається з двох фаз: ранньої (20-30 хвилин) і кінцевої (приблизно 3,5 години). Ефект досягається через 5-7 годин після прийому таблеток і триває 12 годин або довше.

Дилтіазем значною мірою метаболізується цитохромом P450 печінки. Два основні циркулюючі метаболіти – N-монодезметилдилтіазем та дезацетилдилтіазем. Дилтіазем виводиться з жовчю (65 %) та сечею (35 %).

Клінічні характеристики.

Показання.

- Стабільна стенокардія напруження;
- вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала);
- артеріальна гіпертензія – як у монотерапії, так і в комплексі з іншими гіпотензивними засобами.

ДІАКОРДИН® 60 призначений для лікування дорослих пацієнтів.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до дилтіазему або до допоміжних речовин, які входять до складу лікарського засобу;
- кардіогенний шок на фоні інфаркту міокарда або серцевої недостатності;
- тяжка артеріальна гіпотензія (систоличний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст.);
- гостра серцева недостатність;
- хронічна серцева недостатність II-III стадії;
- декомпенсована серцева недостатність;
- гострий інфаркт міокарда з ускладненим перебігом;
- шлуночкова аритмія та/або екстрасистолія;
- тріпотіння або фібриляція передсердь при синдромі Вольфа — Паркінсона — Уайта або синдромі Лауна — Ганога — Левіна без імплантованих кардіостимуляторів;
- порушення провідності у синусо-передсердному вузлі (синдром слабкості синусового вузла);

- атріовентрикулярна (АВ) блокада другого або третього ступеня, окрім випадків, коли у пацієнта імплантований функціонуючий шлуночковий водій ритму;
- брадикардія (частота серцевих скорочень менше 55 уд/хв);
- недостатність лівого шлуночка із застійними легеньми;
- супутнє застосування з інфузією дантролену (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- застосування у комбінації з івабрадином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, одночасне застосування яких протипоказане

Дантролен (інфузії)

У тварин, яким одночасно призначали внутрішньовенно верапаміл і дантролен, регулярно спостерігалися летальні випадки фібриляції шлуночків. Таким чином, комбінація блокатора кальцієвих каналів і дантролену є потенційно небезпечною (див. розділ «Протипоказання»).

Івабрадин

Одночасне застосування препарату з івабрадином протипоказане, з огляду на ефект додаткового до дії івабрадину зниження частоти серцевих скорочень при застосуванні дилтіазему (див. розділ «Протипоказання»).

Лікарські засоби, одночасне застосування яких вимагає обережності

Літій

Ризик посилення нейротоксичних реакцій, викликаних літієм.

Похідні нітратів

Посилення гіпотензивного ефекту та втрата свідомості (адитивні вазодилатаційні ефекти). Пацієнтам, які отримують блокатори кальцієвих каналів, призначати похідні нітратів необхідно лише з поступовим підвищенням дози останніх.

Теофілін

Збільшення циркулюючих рівнів теофіліну.

Альфа-антагоністи

Збільшення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування альфа-агоністів може викликати або посилити артеріальну гіпотензію. Комбіноване застосування дилтіазему з альфа-агоністами можливе лише за умови ретельного контролю артеріального тиску.

Аміодарон, дигоксин

Збільшення ризику брадикардії. При комбінуванні цих препаратів з дилтіаземом необхідно дотримуватися обережності, особливо щодо пацієнтів літнього віку та при призначенні високих доз.

Галотан та ізофлуран

Дилтіазем може збільшувати пригнічувальну дію на серце галотану та ізофлурану.

Солі кальцію (інфузії)

Внутрішньовенне введення солей кальцію знижує фармакологічну відповідь на застосування дилтіазему.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази

При одночасному застосуванні дилтіазему та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються за допомогою ферменту цитохрому СYP3A4, наприклад симвастатину, аторвастатину, ловастатину та серивастатину, дози останніх потрібно знизити для запобігання розвитку рабдоміолізу та уражень печінки.

Бета-блокатори

Ймовірність розвитку порушень серцевого ритму (виражена брадикардія, зупинка синусового вузла), синоатріальних та атріовентрикулярних розладів провідності та серцевої недостатності (синергічний ефект). Така комбінація може використовуватися лише за умови ретельного клінічного та ЕКГ-моніторингу, особливо на початку такого лікування.

Повідомлялося про підвищений ризик виникнення депресії при одночасному застосуванні дилтіазему з бета-адреноблокаторами (див. розділ «Побічні реакції»).

Інші протиаритмічні препарати

Оскільки дилтіазем має протиаритмічні властивості, його одночасне призначення разом із іншими протиаритмічними засобами не рекомендоване (адитивний ризик посилення небажаних явищ з боку серця). Таку комбінацію слід застосовувати лише за умови ретельного клінічного та ЕКГ-моніторингу.

Карбамазепін

Збільшення циркулюючих рівнів карбамазепіну.

Рекомендується кількісно визначати рівні карбамазепіну в плазмі крові та за необхідності коригувати дозу препарату.

Рифампіцин

Ризик зниження рівнів дилтіазему в плазмі крові після початку терапії рифампіцином. Необхідно здійснювати ретельний моніторинг рівнів дилтіазему на початку терапії рифампіцином або при його відміні.

Блокатори H₂-рецепторів (циметидин, ранітидин)

Збільшення концентрацій дилтіазему в плазмі крові. У пацієнтів, які отримують терапію дилтіаземом, необхідно здійснювати ретельний моніторинг концентрацій дилтіазему на початку терапії блокаторами H₂-рецепторів або при їх відміні. Може бути необхідним коригування добової дози дилтіазему.

Циклоспорин

Збільшення циркулюючих рівнів циклоспорину. Рекомендується зменшити дозу циклоспорину, моніторувати функцію нирок, кількісно визначати циркулюючі рівні циклоспорину та коригувати дозу під час комбінованої терапії цими препаратами і після її припинення.

Фенітоїн

При одночасному застосуванні з фенітоїном дилтіазем може збільшувати концентрацію фенітоїну в плазмі крові. Рекомендується моніторинг концентрації фенітоїну в плазмі крові.

Ацетилсаліцилати (ацетилсаліцилова кислота [АСК] / ацетилсаліцилат лізину [АСЛ])

Через підвищений ризик виникнення кровотеч у зв'язку з потенційним адитивним ефектом на агрегацію тромбоцитів одночасне застосування ацетилсаліцилатів (АСК/АСЛ) з дилтіаземом слід здійснювати з обережністю.

Рентгенконтрастні речовини

У пацієнтів, які отримують дилтіазем, можуть посилюватися серцево-судинні ефекти внутрішньовенного болюсу іонного рентгенконтрастного середовища, такі як артеріальна гіпотензія. Щодо пацієнтів, які одночасно отримують дилтіазем та іонне рентгенконтрастне середовище, необхідна особлива обережність.

Загальна інформація, яку слід взяти до уваги

Через потенціал адитивних ефектів у пацієнтів, які отримують дилтіазем одночасно з іншими засобами з відомим впливом на скоротливість та/або провідність міокарда, необхідно дотримуватися обережності та ретельно титрувати дозу.

Антитромбоцитарні препарати

У ході фармакодинамічного дослідження було показано, що дилтіазем інгібує агрегацію тромбоцитів. Хоча клінічне значення цього відкриття невідоме, слід враховувати потенційні адитивні ефекти при застосуванні з антитромбоцитарними препаратами.

Дилтіазем метаболізується ферментом CYP3A4. Було задокументовано помірне (менш ніж у 2 рази) збільшення концентрацій дилтіазему в плазмі крові у разі його одночасного призначення із більш потужним інгібітором CYP3A4. Грейпфрутовий сік може підвищувати рівні дилтіазему в крові (у 1,2 раза). За пацієнтами, які споживають грейпфрутовий сік, необхідно здійснювати нагляд щодо можливого посилення небажаних ефектів дилтіазему. У разі підозри на наявність такої взаємодії слід уникати споживання грейпфрутового соку.

Дилтіазем також є інгібітором ізоферменту CYP3A4. Одночасне призначення з іншими субстратами ферменту CYP3A4 може призводити до збільшення концентрацій будь-якого з одночасно застосовуваних препаратів в плазмі крові. Одночасне призначення дилтіазему з

індуктором ферменту CYP3A4 може обумовити зниження концентрацій дилтіазему в плазмі крові.

Дилтіазем може потенціювати зниження скоротливості, провідності й автоматизму міокарда і сприяти розширенню кровоносних судин, зумовленому застосуванням анестетика.

Бензодіазепіни (мідазолам, триазолам)

Дилтіазем значущо збільшує концентрацію мідазоламу і триазоламу в плазмі крові та подовжує їхній час напіввиведення. Щодо пацієнтів, які приймають дилтіазем, необхідно дотримуватися особливої обережності при призначенні короткодійчих бензодіазепінів, метаболізм яких опосередкований ферментом CYP3A4.

Кортикостероїди (метилпреднізолон)

Інгібування метаболізму метилпреднізолону (CYP3A4) та інгібування Р-глікопротеїну. Необхідно здійснювати моніторинг стану пацієнта на початку терапії метилпреднізолоном. Може бути необхідним коригування дози метилпреднізолону.

Статини

Дилтіазем є інгібітором ферменту CYP3A4. Було показано, що він значущо збільшує AUC деяких статинів. При одночасному застосуванні дилтіазему збільшується ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу, обумовлених статинами, які метаболізуються ферментом CYP3A4. По можливості разом із дилтіаземом слід використовувати статини, які не метаболізуються ферментом CYP3A4; у іншому випадку необхідний ретельний моніторинг щодо можливого виникнення ознак та симптомів потенційних токсичних реакцій на статини.

Цилостазол

Інгібування метаболізму цилостазолу (CYP3A4). Було доведено, що дилтіазем збільшує вплив цилостазолу та посилює його фармакологічну дію.

Особливості застосування.

Пацієнтам з порушенням функції лівого шлуночка, брадикардією (ризик загострення) або АВ-блокадою I ступеня, виявленою на електрокардіограмі (ризик загострення та, рідко, повної блокади), необхідний ретельний нагляд.

Повідомлялося про випадки гострої ниркової недостатності на фоні зниженої ниркової перфузії у пацієнтів з порушення функції лівого шлуночка, вираженою брадикардією або вираженою гіпотензією.

Анестезіолога слід поінформувати про поточну терапію дилтіаземом у разі необхідності загального знеболення. Блокатори кальцієвих каналів можуть потенціювати пригнічення скоротливості, провідності та автоматичності міокарда, а також дилатацію судин, обумовлені дією анестезуючих засобів.

У пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю можливе збільшення концентрації дилтіазему в плазмі крові. Необхідно суворо дотримуватися цієї інструкції щодо протипоказань та запобіжних заходів і на початку лікування препаратом

здійснювати ретельний моніторинг, особливо частоти серцевих скорочень.

Застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як дилтіазем, може асоціюватися зі змінами настрою, в тому числі з виникненням депресії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Як і інші блокатори кальцієвих каналів, дилтіазем виявляє пригнічувальний вплив на перистальтику кишечника. У зв'язку з цим його слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які мають ризик виникнення непрохідності кишечника.

Пацієнтам з латентним або явним цукровим діабетом необхідний ретельний моніторинг з огляду на можливе збільшення рівнів глюкози в крові.

Застосування дилтіазему може викликати бронхоспазм, зокрема загострення астми, особливо у пацієнтів з гіперреактивністю бронхів. Повідомлялося також про випадки бронхоспазму після підвищення дози. Під час терапії дилтіаземом за пацієнтами слід спостерігати щодо ознак та симптомів порушення функції дихання.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю хворим на гостру порфірію.

Дилтіазем необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з недостатністю лівого передсердя, брадикардією, подовженням інтервалу PQ та стенозом аорти.

Антагоністи кальцію можуть сприяти зниженню чоловічої фертильності. Це необхідно брати до уваги, якщо у пацієнта, який приймає антагоністи кальцію, діагностується безпліддя неясної етіології. Даний ефект зникає при припиненні терапії.

Абсорбція дилтіазему може бути знижена у пацієнтів з тривалою діареєю (наприклад, при виразковому коліті чи хворобі Крона).

Педіатрична популяція

Безпечність та ефективність дилтіазему для дітей та підлітків (віком до 18 років) не встановлені.

Цей лікарський засіб містить моногідрат лактози. Пацієнтам із такими рідкісними спадковими порушеннями, як непереносимість галактози, лактазна недостатність або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

На сьогодні дані щодо застосування дилтіазему вагітним є дуже обмеженими. Було показано, що дилтіазем виявляє репродуктивну токсичність у деяких видів тварин (щурів, мишей, кролів). У зв'язку з цим дилтіазем не рекомендується застосовувати під час вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні методи контрацепції.

Годування груддю

Дилтіазем екскретується з грудним молоком у низьких концентраціях. Необхідно уникати

годування груддю під час прийому препарату. Якщо застосування дилтіазему розцінене як необхідне з медичної точки зору, слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Є дані щодо небажаних реакцій, зокрема слід врахувати, що іноді на початку лікування можуть виникати зниження артеріального тиску, запаморочення, відчуття втоми та нудота, які можуть змінювати здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. Проте не було проведено жодних досліджень впливу лікарського засобу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозу слід підбирати індивідуально для кожного пацієнта.

Дорослі звичайно приймають по 60 мг дилтіазему 3-4 рази на добу.

Максимальна добова доза дилтіазему для дорослих становить 360 мг.

Одночасний прийом препарату з іншими антигіпертензивними засобами може вимагати коригування дози.

Пацієнти літнього віку, пацієнти з печінковою та/або нирковою дисфункцією.

Лікування пацієнтів літнього віку або пацієнтів з порушенням функції печінки чи нирок починають із найнижчої можливої дози. Дозу поступово збільшують залежно від терапевтичної відповіді. Препарат слід із обережністю застосовувати пацієнтам з печінковою та/або нирковою дисфункцією (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблетки потрібно приймати з їжею або натще, ковтаючи їх цілими і запиваючи великою кількістю води.

Діти. Безпечність та ефективність дилтіазему для дітей та підлітків (віком до 18 років) не встановлені, тому застосування препарату дітям та підліткам не рекомендоване (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Симптоми

Клінічні ефекти гострого передозування можуть включати виражену артеріальну гіпотензію, яка може призводити до колапсу, синусову брадикардію з ізоритмічною дисоціацією або без неї, зупинку синусового вузла, атріовентрикулярні порушення провідності та зупинку серця.

Лікування

Лікування в умовах стаціонару включатиме промивання шлунка та/або осмотичний діурез. Порухення провідності можуть коригуватися шляхом тимчасового встановлення водія ритму. Засоби, які пропонуються для коригування розладів: атропін, вазопресори, інотропні засоби, глюкагон та інфузії кальцію глюконату.

Дилтіазем не виводиться з організму шляхом діалізу.

Побічні реакції.

В наведеній нижче таблиці представлені дані щодо небажаних реакцій при застосуванні дилтіазему відповідно до термінології MedDRA із зазначенням частоти їх виникнення: дуже часто (> 1/10); часто (>1/100 <1/10); нечасто (> 1/1000 <1/100); рідко (>1/10 000 <1/1000); дуже рідко (<1/10 000), включаючи окремі повідомлення, частота невідома (інформація про небажані реакції, зареєстровані у рамках досвіду післяреєстраційного застосування препарату, надходила шляхом спонтанних повідомлень, тому частота цих небажаних реакцій невідома).

| Системи органів | Частота | Небажані реакції |
|--|------------------|---|
| З боку крові та лімфатичної системи | Рідко | Лейкопенія, подовження часу кровотечі |
| | Частота невідома | Тромбоцитопенія ¹ |
| Метаболічні та аліментарні розлади | Частота невідома | Гіперглікемія ¹ |
| З боку психіки | Нечасто | Нервозність, безсоння |
| | Рідко | Сплутаність свідомості, амнезія, галюцинації, зміна особистості, порушення смаку і нюху |
| | Частота невідома | Зміни настрою (в тому числі депресія) ¹ |
| З боку нервової системи | Часто | Головний біль, запаморочення |
| | Рідко | Порушення ходи, парестезія, сонливість, тремор |
| | Частота невідома | Екстрапірамідний синдром ¹ |
| З боку серця | Часто | Атріовентрикулярна блокада (I ступеня, блокада ніжки пучка Гіса), посилене серцебиття (пальпітація), синусова брадикардія |
| | Нечасто | Брадикардія |
| | Дуже рідко | Серцева недостатність з набряком легень |
| | Рідко | АВ-блокада II-III ступеня, припинення активності синусового вузла, загострення симптомів стенокардії, артеріальна гіпотензія, тахікардія, аритмія, екстрасистоля, втрата свідомості, припливи |
| | Частота невідома | Синоатріальна блокада ¹ , застійна серцева недостатність ¹ , зупинка синусового вузла ¹ , зупинка серця (асистолія) ¹ |
| З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння | Частота невідома | Бронхоспазм (включно із загостренням астми) ¹ |

| | | |
|---|------------------|---|
| З боку судин | Часто | Гіперемія |
| | Нечасто | Ортостатична гіпотензія |
| | Частота невідома | Васкуліт (в тому числі лейкоцитокластичний васкуліт) |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Часто | Запор, диспепсія, біль у шлунку, нудота, діарея, сухість у ротовій порожнині і горлі |
| | Нечасто | Блювання |
| | Рідко | Анорексія, блювання, збільшення маси тіла, гінгівіт |
| | Частота невідома | Гіперплазія ясен ¹ |
| Гепатобіліарні розлади | Нечасто | Збільшення рівнів печінкових ферментів (аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази) |
| | Частота невідома | Гепатит ¹ |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Часто | Еритема, свербіж |
| | Рідко | Кропив'янка, червоний вовчак, петехія, алергічні реакції шкіри, лімфаденопатія, еозинофілія |
| | Частота невідома | Фоточутливість (в тому числі ліхеноїдний кератоз в ділянках шкіри, відкритих для сонця) ¹ , ангіоневротичний набряк ¹ , висипання ¹ , мультиформна еритема (в тому числі синдром Стівенса — Джонсона та токсичний епідермальний некроліз) ¹ , пітливість ¹ , ексфолюативний дерматит ¹ , гострий генералізований екзантематозний пустульоз ¹ , десквамативна еритема з підвищенням температури тіла або без неї ¹ |
| З боку репродуктивної системи та молочних залоз | Рідко | Сексуальні розлади |
| | Частота невідома | Гінекомастія ¹ |
| Загальні розлади та реакції в місці введення | Дуже часто | Набряк нижніх кінцівок |
| | Часто | Загальне нездужання |
| | Нечасто | Слабкість, підвищена втомлюваність, астенія |
| З боку органів зору | Рідко | Амбліопія, подразнення очей |
| З боку органів слуху | Рідко | Шум у вухах |
| З боку м'язово-скелетної системи | Рідко | Біль у кістках і суглобах, міалгія |
| З боку респіраторної системи | Рідко | Задишка, носова кровотеча, застій у носі |
| З боку сечовидільної системи | Рідко | Ніктурія, поліурія |
| Результати досліджень | Часто | Підвищення рівнів креатинфосфокінази (КФК) |

¹ Інформація про небажані реакції, зареєстровані у рамках досвіду післяреєстраційного застосування препарату, надходила шляхом спонтанних повідомлень, тому частота цих небажаних реакцій невідома.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «ризик/користь» для даного лікарського засобу. Медичні працівники мають повідомляти про усі підозрювані небажані реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. №50 (10×5): по 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Зентіва».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.

Заявник.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А.