

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДІАКОРДИН® 120 РЕТАРД

(DIACORDIN® 120 RETARD)

Склад:

діюча речовина: дилтіазем;

1 таблетка містить дилтіазему гідрохлориду 120 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат, гіпромелоза, повідон.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: майже білі або жовтуваті таблетки діаметром приблизно 9 мм.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії дилтіазему, який є антагоністом кальцію, полягає в обмеженні надходження іонів кальцію через повільні кальцієві канали в клітину і, таким чином, зменшує вивільнення кальцію із запасів у саркоплазматичному ретикулумі. Це призводить до зменшення кількості наявного внутрішньоклітинного кальцію зі зменшенням споживання кисню міокардом. Підвищується здатність до фізичного навантаження і покращуються всі показники ішемії міокарда у пацієнтів зі стенокардією. Препарат виявляє розслаблюючий ефект на великі і малі коронарні артерії і зменшує спазм при вазоспастичній стенокардії (стенокардії Принцметала) і відповідь на катехоламіни, але мало впливає на периферичну судинну систему. Тому не виникає можливості розвитку рефлексної тахікардії. Виникає невелике зниження частоти серцевих скорочень, що супроводжується збільшенням серцевого викиду, поліпшенням

перфузії міокарда і зменшенням роботи шлуночків. У дослідженнях на тваринах дилтіазем захищає міокард від ефектів ішемії і зменшує пошкодження, викликане надмірним надходженням кальцію в клітини міокарда під час реперфузії.

Фармакокінетика.

У здорових добровольців дилтіазем після перорального прийому добре всмоктується (90 %) у шлунково-кишковому тракті і потрапляє у кров через кілька хвилин після прийому. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються протягом періоду від 4 до 8 годин після прийому. Ступінь зв'язування дилтіазему з білками плазми крові – 80 - 85 %. Він значною мірою метаболізується в печінці.

Біодоступність цієї лікарської форми дилтіазему становить приблизно 90 % біодоступності звичайної таблетки. Середній уявний період напіввиведення з плазми крові становить 7-8 годин.

Основний циркулюючий метаболіт, N-монодезметилдилтіазем, становить приблизно 35 % циркулюючого дилтіазему.

Менше ніж 5 % дилтіазему виводиться із сечею у незміненому вигляді.

Під час тривалого застосування у будь-якого пацієнта плазмові концентрації дилтіазему залишаються постійними.

Середні концентрації в плазмі крові у осіб літнього віку та пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю вищі, ніж у молодих пацієнтів.

Дилтіазем та його метаболіти погано піддаються діалізу.

Було виявлено, що лікарські форми дилтіазему для прийому 2 рази на добу мають різний фармакокінетичний профіль, тому не рекомендується замінювати препарат дилтіазему на препарати з іншими торговими назвами.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія легкого і помірного ступеня тяжкості та стенокардія.

Протипоказання.

Синдром слабкості синусового вузла, атріовентрикулярна (АВ) блокада II або III ступеня у пацієнтів без функціонуючого водія ритму.

Тяжка брадикардія (нижче 50 уд/хв). Недостатність лівого шлуночка із застійними легеньями. Годування груддю.

Одночасне застосування дантролену в інфузіях (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Підвищена чутливість до дилтіазему або до допоміжних речовин, які входять до складу препарату.

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 з міркувань безпеки:

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, враховуючи ефект додаткового до дії івабрадину зниження частоти серцевих скорочень при застосуванні дилтіазему (див. розділ «Протипоказання»).

Лікарські засоби, одночасне застосування яких вимагає обережності

Альфа-антагоністи

Посилення антигіпертензивних ефектів. Одночасне застосування альфа-антагоністів може спричинити або посилити артеріальну гіпотензію. Одночасне застосування дилтіазему з альфа-антагоністами слід розглядати тільки за умови ретельного моніторингу артеріального тиску.

Бета-блокатори

Імовірність розвитку порушень серцевого ритму (виражена брадикардія, зупинка синусового вузла), порушення синоатріальної та атріовентрикулярної провідності та серцевої недостатності (синергічний ефект). Таку комбінацію можна використовувати лише за умови ретельного клінічного та ЕКГ-моніторингу, особливо на початку такого лікування.

У пацієнтів, які отримують дилтіазем при одночасному застосуванні з бета-блокаторами, підвищується ризик виникнення депресії (див. розділ «Побічні реакції»).

Аміодарон, дигоксин

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

Протиаритмічні препарати

Оскільки дилтіазем має протиаритмічні властивості, його одночасне призначення разом з 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.

Похідні нітратів

Посилення гіпотензивних ефектів та зомління (адитивні вазодилатаційні ефекти). В усіх пацієнтів, які отримують блокатори кальцієвих каналів, призначення похідних нітратів має здійснюватися лише з використанням поступового підвищення доз.

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 та після її припинення.

Фенітоїн

При одночасному застосуванні з фенітоїном дилтіазем може збільшувати концентрацію фенітоїну у плазмі крові. Рекомендується моніторувати концентрацію фенітоїну у плазмі крові.

Рентгеноконтрастні речовини

У пацієнтів, які отримують дилтіазем, при внутрішньовенному болюсному введенні іонної рентгеноконтрастної речовини можуть посилюватися серцево-судинні ефекти, такі як артеріальна гіпотензія. Тому необхідна особлива обережність при одночасному застосуванні дилтіазему та іонної рентгеноконтрастної речовини.

Карбамазепін

Збільшення циркулюючих рівнів карбамазепіну. Рекомендується кількісно визначати рівень карбамазепіну у плазмі крові та при необхідності коригувати дозу препарату.

Теофілін

Збільшення циркулюючих рівнів теофіліну.

Блокатори H₂-рецепторів (циметидин, ранітидин)

Збільшення концентрації дилтіазему у плазмі крові. За пацієнтами, які отримують терапію дилтіаземом, необхідно здійснювати ретельний моніторинг при початку терапії блокаторами H₂-рецепторів або при їх відміні. Може бути необхідним коригування добової дози дилтіазему.

Рифампіцин

Ризик зниження рівня дилтіазему у плазмі крові після початку терапії рифампіцином. За пацієнтом необхідно здійснювати ретельний моніторинг при початку терапії рифампіцином або при його відміні.

Лімії

Ризик посилення нейротоксичних реакцій, спричинених літієм.

Антитромбоцитарні препарати

У дослідженні з оцінки фармакодинаміки показано, що дилтіазем інгібує агрегацію тромбоцитів. Хоча клінічна значимість цього результату невідома, слід враховувати потенційні адитивні ефекти при застосуванні препарату з антитромбоцитарними препаратами.

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.

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.

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

Дилтіазем також є інгібітором ізоферменту CYP3A4. Одночасне застосування з іншими субстратами ферменту CYP3A4 може призводити до збільшення концентрацій будь-якого з одночасно застосовуваних препаратів у плазмі крові. Одночасне застосування дилтіазему з індуктором ферменту CYP3A4 може зумовити зниження концентрації дилтіазему у плазмі крові.

Статини

Дилтіазем є інгібітором ферменту CYP3A4. Було показано, що він значущо збільшує AUC деяких статинів. При одночасному застосуванні дилтіазему може збільшуватися ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу, зумовлених статинами, які метаболізуються ферментом CYP3A4 (такими як аторвастатин, флувастатин і симвастатин). Може знадобитися коригування дози статину (див. також інформацію про препарат відповідного статину). У разі можливості разом із дилтіаземом слід застосовувати статини, які не метаболізуються ферментом CYP3A4 (наприклад, правастатин); в іншому випадку необхідний ретельний моніторинг щодо можливого виникнення ознак та симптомів потенційних токсичних реакцій на статини.

Цилостазол

Інгібування метаболізму цилостазолу (CYP3A4). Було виявлено, що дилтіазем збільшує експозицію цилостазолу та підвищує його фармакологічну активність.

Бензодіазепіни (мідазолам, тріазолам)

Дилтіазем значно збільшує концентрації мідазоламу і тріазоламу у плазмі крові та подовжує їхній період напіввиведення. Для пацієнтів, які приймають дилтіазем, необхідно дотримуватися особливої обережності при призначенні короткодіючих бензодіазепінів, які метаболізуються за допомогою шляху, опосередкованого ферментом CYP3A4.

Кортикостероїди (метилпреднізолон)

Дилтіазем може збільшувати рівні метилпреднізолону (через інгібування CYP3A4 і можливе інгібування Р-глікопротеїну). За пацієнтом необхідно здійснювати моніторинг при початку

терапії метилпреднізолоном. Може бути необхідним коригування дози метилпреднізолону.

Особливості застосування.

Цей лікарський засіб містить моногідрат лактози. Пацієнти з такими рідкісними спадковими порушеннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність цукрази-ізомальтази, не повинні приймати цей лікарський засіб.

Для пацієнтів із порушеннями функції лівого шлуночка, брадикардією (ризик загострення) або АВ-блокадою першого ступеня або подовженим інтервалом PR, виявленими на ЕКГ (ризик загострення та, у рідкісних випадках, повної блокади), необхідний ретельний нагляд.

Перш ніж проводити загальне знеболювання, анестезіолог має бути поінформований про терапію дилтіаземом. Блокатори кальцієвих каналів можуть потенціювати пригнічення скоротливості, провідності та автоматизму міокарда, а також дилатацію судин, обумовлених дією анестезуючих засобів.

У пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю може спостерігатися збільшення концентрацій дилтіазему у плазмі крові. Необхідно суворо дотримуватися протипоказань та запобіжних заходів і на початку лікування препаратом здійснювати ретельний моніторинг, особливо за частотою серцевих скорочень.

У разі проведення загальної анестезії анестезіолога необхідно повідомити, що пацієнт приймає дилтіазем. Блокатори кальцієвих каналів можуть потенціювати пригнічення скоротливості, провідності та автоматичності міокарда, а також дилатацію судин, обумовлені дією анестезуючих засобів.

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», «Побічні реакції»). Раннє розпізнавання відповідних симптомів має важливе значення, особливо у схильних до цього пацієнтів. У таких випадках слід розглянути припинення прийому препарату.

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.

Неперетравлені залишки таблетованої форми препарату з уповільненим вивільненням діючої речовини можуть виводитися з калом, проте цей факт не має клінічного значення.

У пацієнтів з латентним або явним цукровим діабетом необхідний ретельний моніторинг з огляду на можливе збільшення рівня глюкози в крові.

Застосування дилтіазему може викликати бронхоспазм, включаючи загострення бронхіальної астми, особливо у пацієнтів з раніше існуючою гіперреактивністю бронхів. Також повідомлялося про випадки після збільшення дози. Необхідно моніторувати стан пацієнтів для виявлення ознак та симптомів порушення функції дихання під час терапії дилтіаземом.

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність дилтіазему у дітей не встановлені.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

На даний час дані щодо застосування дилтіазему у вагітних пацієнток є дуже обмеженими. Було показано, що дилтіазем проявляє репродуктивну токсичність у деяких видів тварин (щурів, мишей, кролів). У зв'язку з цим дилтіазем не рекомендується застосовувати у період вагітності та у жінок репродуктивного віку, які не застосовують ефективні методи контрацепції.

Період годування груддю

Оскільки цей препарат виводиться у грудне молоко, грудне вигодовування під час прийому дилтіазему протипоказане.

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

З огляду на дані, отримані щодо небажаних реакцій, наприклад щодо виникнення запаморочення (часто), загальне нездужання (часто) та нудоти, препарат може змінювати здатність до керування автотранспортом та роботи з механізмами. Проте не було проведено жодних досліджень з вивчення впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетку слід ковтати цілою, запиваючи невеликою кількістю води, і не розламуючи чи не розжовуючи таблетку.

Пацієнтам слід повідомити, що оболонка таблетки може проходити через шлунково-кишковий тракт у незміненому вигляді.

У разі необхідності слід враховувати ретельне титрування дози, оскільки індивідуальна відповідь на терапію різних пацієнтів може варіювати. При переході від одного типу препарату на інший може бути необхідним коригування дози до досягнення задовільної відповіді на терапію. Щоб забезпечити стійкість відповіді на терапію після її досягнення, особливо при застосуванні лікарських форм з уповільненим вивільненням, препарат 90 мг і 120 мг слід продовжувати призначати за торговою маркою.

Дорослі:

Стенокардія та артеріальна гіпертензія:

Звичайна початкова доза становить одну таблетку (90 мг або 120 мг) при застосуванні 2 рази на добу. Відповіді пацієнтів на терапію можуть варіювати, потреби в дозі препарату можуть істотно відрізнятися між окремими пацієнтами. У деяких пацієнтів зі стенокардією виявилось корисним застосування вищих доз препарату до 480 мг на добу, особливо при нестабільній стенокардії. Можуть бути необхідними дози 360 мг на добу для забезпечення адекватного

контролю АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Пацієнти літнього віку і пацієнти з порушеннями функції печінки або нирок:

Слід проводити моніторинг частоти серцевих скорочень у цих пацієнтів, якщо вона знижується нижче показника 50 ударів за хвилину, дозу не слід збільшувати.

Стенокардія:

Рекомендована початкова доза препарату становить одну таблетку препарату 60 мг при застосуванні 2 рази на добу. Ця доза може бути збільшена до однієї таблетки препарату 90 мг або 120 мг при застосуванні 2 рази на добу.

Артеріальна гіпертензія:

Початкова доза повинна становити одну таблетку препарату 120 мг на добу. Може знадобитися коригування дози до однієї таблетки 90 мг або 120 мг при застосуванні два рази на добу.

Діти.

Безпека та ефективність застосування дилтіазему дітям не встановлені, тому застосування препарату дітям не рекомендоване.

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

У наведеній нижче таблиці представлені дані щодо небажаних реакцій при застосуванні дилтіазему, схвалені Радою міжнародних організацій медичних наук (CIOMS) із зазначенням частоти їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити за доступними даними). У кожній з груп за частотою небажані явища зазначені у порядку зменшення серйозності.

Категорії «Система- Орган-Клас»	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
------------------------------------	------------	-------	---------	-------	------------------

З боку крові та лімфатичної системи					Тромбоцитопенія
Психічні розлади			Нервозність, безсоння		Зміни настрою, в тому числі депресія
З боку нервової системи		Головний біль, запаморочення			Екстрапірамідний синдром
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння					Бронхоспазм (у тому числі загострення бронхіальної астми)
З боку серця		AV-блокада (може бути блокадою I, II або III ступеня, може виникати блокада ніжки пучка Гіса), пальпітації	Брадикардія		Синоатріальна блокада, застійна серцева недостатність, зупинка синусового вузла, зупинка серця (асистолія)
З боку судин		Гіперемія	Ортостатична артеріальна гіпотензія		Васкуліт (у тому числі лейкоцито-класичний васкуліт)
З боку шлунково-кишкового тракту		Запор, диспепсія, біль у шлунку, нудота	Блювання, діарея	Сухість у роті	Гіперплазія ясен
Метаболічні та аліментарні розлади					Гіперглікемія
З боку гепатобіліарної системи			Збільшення рівнів печінкових ферментів (збільшення АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЛФ)		Гепатит
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Еритема, сербіж		Кропив'янка	Фоточутливість (у тому числі ліхеноїдний кератоз у ділянках шкіри, відкритих для сонця), ангіоневротичний набряк, висипання, мультиформна еритема (в тому числі синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), підвищена пітливість, ексфолюативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, періодично – десквамативна еритема з підвищенням температури тіла або без неї
З боку репродуктивної системи та молочних залоз					Гінекомастія

Загальні розлади та реакції в місці введення препарату	Периферичний набряк	Загальне нездужання			
--	---------------------	---------------------	--	--	--

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг співвідношення «користь/ризик» від застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи фармаконагляду.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. № 30 (10x3): по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери 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 «Санофі-Авентіс Україна».

Місцезнаходження заявника.

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