

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**КАРДИЛ**  
**(CARDIL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить дилтіазему гідрохлориду 60 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, олія рицинова гідрогенізована, алюмінію оксид гідратований, поліакрилат дисперсний 30 %, тальк, магнію стеарат, гіпромелозаб cps, цукроза, гліцерол 85 %, титану діоксид (E 171), полісорбат 80 %.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце. Похідні бензотіазепіну. Код АТС C08D B01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Стенокардія. Артеріальна гіпертензія. Стенокардія Принцметала. Для зниження шлуночкового ритму при фібриляції передсердь.

**Протипоказання.**

Синдром слабкості синусового вузла.

Атріовентрикулярна блокада II-III ступеня (окрім випадків наявності функціонуючого пейсмейкера).

Артеріальна гіпотензія (систолический артеріальний тиск <90 мм.рт.ст).

Виражена брадикардія (<50 уд./хв).

Синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта.

Декомпенсована серцева недостатність.

Гострий інфаркт міокарда з ускладненим перебігом.

Кардіогенний шок внаслідок інтоксикації препаратами дигіталісу.

Відома гіперчутливість до похідних бензотіазепіну.

Період вагітності чи годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.**

Препарат застосовується перорально. Таблетку слід приймати цілою.

Дози препарату підбирають індивідуально.

Середня добова доза для дорослих  $\square$  180-240 мг, також застосовуються дози до 480 мг на добу.

Зазвичай початкова доза становить 60 мг 3-4 рази на добу. Доза може бути збільшена відповідно до терапевтичного ефекту до 120 мг 3 рази на добу.

У пацієнтів літнього віку або пацієнтів з порушеною функцією печінки рекомендують розпочинати лікування з нижчої дози  $\square$  30 мг 3-4 рази на добу.

**Побічні реакції.**

Класифікація частоти виникнення побічних реакцій: 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.

**Розлади серцево-судинної системи.**

Часто: AV-блокада I ступеня, синусна брадикардія.

Рідко: брадикардія, AV-блокада III ступеня, припинення активності синусового вузла, загострення симптомів стенокардії, застійна серцева недостатність, артеріальна гіпотензія, тахікардія, серцебиття, аритмія, екстрасистола, непритомність, приливи крові до обличчя, периферичні набряки, синкопе.

**Розлади травного тракту.**

Часто: нудота, запор, діарея, сухість у ротовій порожнині і горлі.

Рідко: анорексія, диспепсія, блювання, збільшення маси тіла, гінгівіт, гіперплазія ясен.

### *Розлади з боку шкіри.*

Часто: екзантема, свербіж.

Рідко: синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк, токсичний епідермальний некроз, ексфолюативний дерматит, червоний вовчак, петехія, фоточутливість, кропив'янка, алергічні реакції шкіри, включаючи мультиформну еритему, васкуліт, лімфаденопатія, еозинофілія.

Дерматологічні прояви можуть бути тимчасовими і можуть зникнути, незважаючи на подальший прийом дилтіазему. Якщо дерматологічні реакції не зникають, прийом препарату слід припинити.

### *Гепатобіліарні розлади:*

Часто: підвищення рівнів амінотрансфераз.

Рідко: гранулематозний гепатит, підвищення рівня лужних фосфатаз, SGOT, SGPT, DH, гіперглікемія.

### *Розлади кровотворної та лімфатичної системи.*

Рідко: тромбоцитопенія, лейкопенія, подовження часу кровотечі.

### *Психіатричні розлади:*

Рідко: сплутання свідомості, амнезія, депресія, галюцинації, безсоння, нервозність, зміна особистості, порушення смаку та нюху.

### *Розлади нервової системи.*

Рідко: порушення ходи, парестезія, сонливість, тремор, астенія.

### *Розлади органа зору:*

Рідко: амбліопія, подразнення очей.

### *Розлади органа слуху:*

Рідко: шум у вухах.

### *Розлади м'язово-скелетної системи:*

Рідко: біль у кістках і суглобах, міалгія.

### *Респіраторні розлади:*

Рідко: задишка, носова кровотеча, застій у носі.

### *Розлади сечовидільної системи.*

Рідко: ніктурія, поліурія, підвищення рівня креатинкінази.

### *Розлади репродуктивної системи:*

Рідко: гінекомастія, сексуальні розлади.

### ***Передозування.***

Дилтіазем у дозах 0,9-1,8 г спричиняє у дорослих інтоксикацію середнього та важкого ступеня. У пацієнтів літнього віку доза 2,6 г і у дорослого доза 5,9 г призводить до важкої інтоксикації, а доза 0,8 г – до дуже важкої.

Симптоми інтоксикації з'являються в середньому через 8 годин після прийому препарату та включають стомлюваність, дратівливість, сонливість, брадикардію, атріовентрикулярну блокаду, зупинку серця, артеріальну гіпотензію, гіпотермію, гіперглікемію, нудоту.

Не існує специфічного антидоту. При лікуванні інтоксикації вдаються до промивання шлунка та прийому активованого вугілля. Необхідним є моніторинг дихання, гемодинамічних показників, електролітного та кислотно-лужного балансу.

При гіпотензії призначають внутрішньовенне введення допаміну або кальцію хлориду; при брадикардії і в окремих випадках атріовентрикулярної блокади – внутрішньовенне введення атропіну або застосовують електрокардіостимулятор. У решті випадків лікування симптоматичне.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Дилтіазем не застосовують у період вагітності.

Препарат не застосовують у період годування груддю, оскільки дилтіазем екскретується в грудне молоко.

При необхідності застосування препарату, годування груддю слід припинити.

### ***Діти.***

Застосування препарату даній категорії пацієнтів не показане.

### ***Особливості застосування.***

Препарат з обережністю застосовують пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки і нирок. Кліренс дилтіазему може бути знижений у пацієнтів літнього віку. Препарат 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. Також необхідно бути обережними під час сумісного застосування препарату разом з  $\beta$ -блокаторами чи іншими препаратами, що знижують скоротливу здатність серця чи AV-провідність.

Антагоністи кальцію можуть потенціювати ефекти анестетиків на утворення серцевих імпульсів, впливати на провідність, скоротливість та судинний тонус.

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).

Препарат містить лактозу (67,4 мг/таблетка) та цукрозу (0,50 мг/таблетка). При рідкісній спадковій непереносимості галактози чи фруктози, лактазній недостатності Лаппа або мальабсорбції глюкози /галактози чи цукразо-ізомальтазній недостатності застосування препарату не показано.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

При керуванні автотранспортом чи роботі з іншими механізмами слід враховувати, що іноді на початку лікування препаратом може мати місце зниження артеріального тиску, запаморочення і відчуття втоми. В такі моменти треба утримуватись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Можливе потенціювання дії інших антигіпертензивних препаратів. Одночасне застосування препарату з  $\beta$ -блокаторами, аміодароном чи дигоксином, може пригнічувати AV-провідність та підвищувати ризик розвитку брадикардії. Дилтіазем може збільшувати пригнічувальну дію на серце галотану та ізофлурану.

Внутрішньовенне застосування солей кальцію знижує фармакологічну відповідь на застосування дилтіазему. Дилтіазем первинно метаболізується через механізм ферменту цитохрому CYP3A4. Циметидин як інгібітор ферменту цитохрому CYP3A4 може підвищувати концентрацію дилтіазему в плазмі крові. Можливе потенціювання ефекту дилтіазему при одночасному застосуванні з макролідами, противірусними засобами, похідними азолу, флуоксетином, тамоксифеном, ніфедіпіном та інгібіторами протеази ВІЛ. При одночасному застосуванні препаратів, що індукують цитохром CYP3A4, наприклад, карбамазепін, моріцизин, фенобарбітал та рифампіцин, можливе прискорення метаболізму дилтіазему.

Дилтіазем інгібує метаболізм препаратів, що метаболізуються за допомогою ферменту цитохрому CYP3A4 та P-глікопротеїну. Дилтіазем також являється субстратом для ферменту цитохрому CYP3A4 та P-глікопротеїну. Необхідно спостерігати за концентрацією в плазмі крові та побічними ефектами при застосуванні наступних препаратів: карбамазепін, фенітоїн, циклоспорин, сиролімус, такролімус, дигоксин, дигітоксин, метилпреднізолон та теофілін. При сумісному застосуванні дилтіазему та інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, щометаболізуються за допомогою ферменту цитохрому CYP3A4 наприклад, симвастатин, аторвастатин, ловастатин та серивастатин, дози останніх мають бути знижені для запобігання розвитку рабдоміолізу та пошкоджень печінки. Препарат не пригнічує кліренс правастатину та флувастатину.

При одночасному застосуванні дилтіазему та ніфедіпіну, квінідину, пропранололу, метопрололу, іміпрамину, нортриптиліну, силденафілу, буспірону, мідазоламу, триаололаму, діазепаму, алпразоламу, алфентанілу та цисапїриду, може підвищуватись концентрація останніх в плазмі крові.

При одночасному застосуванні препаратів літію та дилтіазему може розвинутиись нейротоксичність, тому необхідно ретельно моніторити концентрацію літію в сироватці крові.

### ***Фармакологічні властивості.***

#### ***Фармакодинаміка.***

Дилтіазем – антагоніст іонів кальцію групи похідних бензотіазепіну. Зменшує надходження іонів кальцію через повільні кальцієві канали мембрани в кардіоміоцити і гладком'язові клітини. Має антиангінальну, гіпотензивну і антиаритмічну дію.

Механізм дії при стенокардії обумовлений розширенням коронарних судин і зниженням постнавантаження на міокард. Ефективний при лікуванні стабільної стенокардії, що при об'єктивній оцінці виражається в збільшенні тривалості періоду, протягом якого не виникало депресії сегмента ST при виконанні фізичних навантажень, а при суб'єктивній оцінці – у зниженні частоти нападів стенокардії і необхідності прийому нітрогліцерину. Ефективність дії дилтіазему при лікуванні нестабільної стенокардії приблизно еквівалентна дії ніфедипіну або верапамілу, а частота розвитку побічних ефектів при лікуванні дилтіаземом суттєво нижча, ніж при застосуванні вказаних препаратів.

Дилтіазем має гіпотензивну дію, знижуючи як систолічний, так і діастолічний артеріальний тиск, не впливає при цьому на нормальний рівень артеріального тиску. На відміну від більшості периферичних вазодилататорів, не викликає розвитку рефлекторної тахікардії. Незважаючи на слабку негативну інотропну дію препарату, при його застосуванні не зменшується ударний об'єм серця і фракція викиду лівого шлуночка. При тривалому систематичному застосуванні дилтіазем може спричинити регресію гіпертрофії лівого шлуночка. Препарат можна використовувати для монотерапії або з іншими гіпотензивними засобами у складі комбінованої терапії, особливо з діуретиками і інгібіторами АПФ. Дилтіазем можна призначати в тих випадках, коли застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів протипоказане (лікування хворих з бронхіальною астмою, цукровим діабетом або периферичними ангіопатіями).

Дилтіазем не чинить негативної дії на ліпідний спектр плазми крові.

Препарат пригнічує кальцієвий рух у клітинах синусного та AV-вузлів завдяки терапевтичній дії при суправентрикулярних аритміях.

#### *Фармакокінетика.*

Дилтіазем повністю всмоктується з шлунково-кишкового тракту після перорального прийому. При першому проходженні через печінку абсолютна біодоступність дилтіазему становить приблизно 40 % (індивідуальні варіації 24-74 %). Біодоступність однакова для всіх лікарських форм і не є дозозалежною при прийомі клінічних доз. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається приблизно через 3-4 години після прийому таблеток 60 мг (при прийомі разової дози 60 мг максимальна концентрація становить 39-120 нг/мл).

Приблизно 80 % дилтіазему зв'язується з білками плазми, з альбуміном тільки до 40 %. Дилтіазем ефективно розподіляється в різних тканинах. Об'єм розподілу препарату дорівнює 5 л/кг, а об'єм центральної судини дорівнює 0,9 л/кг. У крові препарат швидко розподіляється між плазмою і клітинами крові. При прийомі дози 60 мг 3 рази на день стабільний стан досягається через 3 дні. При дозі 120-300 мг /доба стабільний стан концентрації в плазмі коливається від 20 до 200 нг/мл (мінімальна терапевтична концентрація – приблизно 70-100 нг/мл).

Дилтіазем метаболізується за допомогою ферменту цитохрому CYP3A4 та є субстратом P-глікопротеїну. Дилтіазем також є інгібітором ферменту цитохрому CYP3A4. У першій фазі метаболізм здійснюється за допомогою деацетилювання, N-деметилування і O-деметилування. Деацетилдилтіазем є активним метаболітом (40-50 % активності дилтіазему); його концентрація становить приблизно 15-35 % від такої дилтіазему. Фармакодинамічна значущість метаболіту мінімальна.

Тільки 0,1-4 % дилтіазему виводиться в незміненому стані з сечею; отже, елімінація препарату здійснюється переважно у вигляді метаболітів. Загальний кліренс дилтіазему дорівнює 0,7-1,3 л/кг/год. У сечі знайдені п'ять некон'югованих метаболітів; два з них зустрічаються також і в кон'югованій формі. Елімінація дилтіазему відповідає однофазній кінетиці. Відповідно до трьохкамерної моделі, період напіввиведення дорівнює приблизно 0,1 години для найшвидшої фази розподілу, 2,1 години – для середньої фази і 9,8 години – для кінцевої фази елімінації.  $t_{1/2}$  становить 4-7 годин.

При тривалому застосуванні не знайдено змін у фармакокінетиці дилтіазему. Препарат не накопичується в організмі і не індукує власний метаболізм. Фармакокінетика препарату у пацієнтів зі стенокардією і порушеною функцією нирок не відрізняється від такої у здорових добровольців.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки білого кольору, двоопуклі, капсулоподібної форми, вкриті оболонкою, з розподільчими рисками, с кодом DL/60 з однієї сторони.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі 15–25 °С в оригінальній упаковці Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 30 або 100 таблеток у флаконі; по 1 флакону в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Оріон Корпорейшн / Orion Corporation.

**Місцезнаходження.** Оріонінтіе 1, 02200 Еспоо, Фінляндія / Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.