

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Cardil 120 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

120 mg forðatöflur: Diltiazemhýdróklóríð 120 mg

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 120 mg forðatafla inniheldur 114 mg af laktósa og u.þ.b. 0,8 mg sakkarósa. Forðatöflurnar innihalda einnig laxerolíu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

120 mg: Hvítar, ílangar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru, stærð 6 mm x 14 mm, merktar DL 120.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til að fyrirbyggja hjartaöng. Háþrýstingur.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hjartaöng og háþrýstingur:

Upphafsskammtur er venjulega 180 mg á sólarhring. Skammtinn má auka 2. til 4. hvern dag.

Hámarksskammtur er 360 mg, skipt í 3 skammta á sólarhring.

Lyfjagjöf

Forðatöflurnar á að taka fyrir máltíð eða meðan á máltíð stendur. Skammta á að taka nokkurn veginn á sama tíma dags á hverjum degi.

Forðatöflurnar á að gleypa í heilu lagi, eða skipta þeim, með vatnsglasi. Töflurnar má hvorki tyggja né mylja.

Börn

Lyfið er ekki ætlað börnum vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum.

Aldraðir og sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Minnka á upphafsskammt hjá þessum sjúklingum. Upphafsskammtur á að vera 120 mg, skipt í 3 skammta á sólarhring.

4.3 Frábendingar

Eftirtalið er frábending fyrir notkun diltiazem:

- Heilkenni sjúks sínushnútar (sick sinus syndrome), nema þegar ígræddur gangráður (ventricular pacemaker), sem virkar vel, er til staðar.
- II. eða III. stigs gáttasleglarof, nema þegar ígræddur gangráður, sem virkar vel, er til staðar.
- Lágþrýstingur.
- Vantempruð hjartabilun.
- Verulegur hægláttur (færri en 40 slög á mínútu).
- Bilun vinstri slegils með lungnabjúg.
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Samhliða notkun dantrolen innrennslis. Sjá kafla 4.5.
- Ofnæmi fyrir öðrum kalsíumgangalokum.
- Há nýburum.
- Sleglahraðsláttur.
- Gáttatif eða gáttaflökt með Wolf-Parkinson-White-heilkenni eða heilkenni stutts PR bils (gjöf í bláæð).
- Dígitaliseitrun.
- Brátt hjartadrep með fylgikvillum (t.d. hæglætti, lágþrýstingi, vantemprun/skertri starfsemi vinstri slegils).
- Lungnabjúgur.
- Heilaáfall.
- Hjartalost.
- Óstöðug hjartaöng.
- Þungun og konur með barn á brjósti. Sjá kafla 4.6.
- Samhliðanotkun ivabradins (sjá kafla 4.5).
- Samhliðanotkun lomitapíðs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal varúðar:

- Við meðferð sjúklinga með hjartabilun.
- Há sjúklingum sem eru samhliða á meðferð með beta-blokkum. Sjá kafla 4.5.
- Há sjúklingum með leiðnitrufanir í hjarta (hæglátt, greinrof, lengt PR-bil). Sjá kafla 4.5.
- Há sjúklingum með hæglátt (hætta á versnun).
- Há sjúklingum I. stigs gáttasleglarof eða lengt PR-bil, staðfest með hjartalínuriti (fylgjast skal náið með þeim, vegna hættu á versnun og í mjög sjaldgæfum tilvikum þróunar yfir í algert gáttasleglarof).
- Við meðferð sjúklinga með ósæðarþrengsli, lágþrýsting, lengt PQ-bil eða tvöfalt rof.
- Há sjúklingum á meðferð með amiodaroni, digoxini eða beta-blokkum samhliða diltiazemi.
- Há sjúklingum með skerta starfsemi vinstri slegils.
- Há sjúklingum sem fá ofanslegilshraðslátt.

Tilkynnt hefur verið um bráða nýrnabilun vegna minna gegnflæðis um nýru hjá sjúklingum með hjartasjúkdóm, einkum þeim sem eru með skerta starfsemi vinstri slegils, verulegan hæglátt eða verulegan lágþrýsting. Ráðlagt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi og aldraðir

Hækkuð plasmabéttni diltiazems getur komið fram hjá öldruðum og sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Íhuga skal vandlega frábendingar og varúðarreglur og hafa tíð eftirlit, sérstaklega með hjartslætti í byrjun meðferðar.

Svæfing

Ef þörf er á svæfingu skal upplýsa svæfingarlækninn um að sjúklingurinn sé á meðferð með diltiazemi. Hamlandi áhrif á samdráttarhæfni hjartans, rafleiðni í hjarta og ósjálfráða starfsemi þess ásamt æðavíkkun getur aukist vegna áhrifa kalsíumgangaloka, sjá kafla 4.5.

Alfuzosin

Alfuzosin á ekki að nota með öflugum hemlum cýtókróm P450 3A4, svo sem diltiazemi, þar sem diltiazem hamlar umbrotum alfuzosins, sjá kafla 4.5.

Ciclosporin

Hjá sjúklingum á langtímameðferð með ciclosporini á að fylgjast með plasmabéttni ciclosporins þegar samhliða meðferð með diltiazemi hefst, er hætt eða þegar skammti diltiazems er breytt.

Kalsíumgangalokar, eins og diltiazem, geta tengst skapsveiflum, þ.m.t. þunglyndi.

Eins og aðrir kalsíumgangalokar hefur diltiazem hamlandi áhrif á þarmahreyfingar. Því skal gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá þarmastíflu. Leifar forðataflna geta skilist út með hægðum sjúklingsins en það hefur enga klínísku þýðingu.

Frásog diltiazems getur verið skert hjá sjúklingum með sjúkdóma sem stytta tíma gegnumstreymis frá maga um þarma, t.d. hjá þeim sem eru með langvinnan niðurgang vegna sáraristilbólgu eða Chrons-sjúkdóms.

Þar sem diltiazem hefur sýnt porfýríuvaldandi eiginleika í rannsóknum *in vitro* og í dýrarrannsóknum, skal gæta varúðar við meðferð sjúklunga með bráða porfýríu.

Cardil forðatöflur innihalda sakkakarósa. Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa-vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu því ekki nota lyfið.

Cardil forðatöflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort (Lapp-Laktasa skort) eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir algengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Cardil forðatöflur innihalda laxerolíu sem getur valdið kviðverkjum og niðurgangi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Frábending fyrir samhliða meðferð:

Dantrolen (innrennsli)

Hjá dýrum hefur komið fram banvænt sleglatif eftir samhliða gjöf verapamils og dantrolens í æð. Samhliða gjöf kalsíumgangaloka og dantrolens getur því haft alvarlega hættu í för með sér (sjá kafla 4.3).

Ivabradin

Má ekki nota samhliða ivabradini vegna þess að diltiazem eykur hjartsláttarhægjandi áhrif ivabradins (sjá kafla 4.3).

Lomitapíð

Diltiazem (meðalöflugur CYP3A4 hemill) getur aukið plasmabéttni lomitapíðs með CYP3A4 hömlun sem veldur aukinni hættu á hækkuðum gildum lifransíma (sjá kafla 4.3).

Samhliða meðferð sem krefst þess að gætt sé varúðar:

HIV-próteasahemlar/sveppalyf af flokki azóla:

Sveppalyf af flokki azóla og HIV-próteasahemlar geta hækkað plasmabéttni diltiazems sem leiðir til eiturverkana.

Makróliðar (erythromycin og clarithromycin)

Í faraldsfræðilegri lyfjarannsókn kom fram marktækt aukin hætta á skyndilegum hjartadauða hjá einstaklingum sem tóku samhliða inn erythromycin og lyf sem hamla CYP3A4. Orsökina er hömlun á umbrotum kalsíumgangaloka fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur.

Meltingarvegur og lifur

H₂-viðtakablokkar (cimetidin, ranitidin)

Minnsað umbrot diltiazems í lifur leiða til hærri plasmabéttni diltiazems og hugsanlegra eiturverkana á hjarta- og æðakerfi. Fylgjast á náið með sjúklingum, sem eru á meðferð með diltiazemi, við upphaf og í lok meðferðar með H₂-viðtakablokkum. Það gæti verið nauðsynlegt að breyta sólarhringsskömmum diltiazems.

Cisaprid

Cisaprid hamlar cytókróm P450 ísóensíms CYP2A4 miðluðum umbrotum diltiazems, sem hefur í för með sér aukna hættu á eiturverkunum diltiazems á hjarta.

Hjarta og blóðrás

Lyf við hjartsláttaróreglu

Þar sem diltiazem verkar gegn hjartsláttaróreglu á ekki að nota lyfið samhliða öðrum lyfjum við hjartsláttaróreglu, vegna aukinnar hættu á aukaverkunum á hjarta vegna samlegðaráhrifa. Slíka samsetningu má aðeins nota undir nánu klínísku eftirliti með hjartalínuriti.

Kinidin

Diltiazem dregur úr úthreinsun kinidins um u.þ.b. 35% vegna hömlunar á umbrotum kinidins fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur. Það koma fram auknar breytingar á lyfhrifum sem svara til hækkaðrar þéttni kinidins. Nauðsynlegt getur verið að minnka kinidin skammtinn.

Amiodaron

Aukin hætta á hægslætti. Samanlögð hamlandi áhrif á leiðni boðspennu í hjarta veldur gáttasleglarofi, lækkaðri sínustíðni og lágþrýstingi. Gæta skal varúðar þegar amiodaron er gefið samhliða diltiazemi, einkum hjá öldruðum og þegar stórir skammtar eru notaðir.

Beta-blokkar

Möguleiki á takttruflunum (verulegum hægslætti, sínusstöðvun, truflun á rafleiðni frá sínus til gátta og milli gátta og slegla) og hjartabilun (samverkandi áhrif). Samhliða meðferð með lyfjum af þessum flokki má einungis veita undir nánu klínísku eftirliti með hjartalínuriti, einkum í upphafi meðferðar.

Digoxin

Aukin hætta á hægslætti. Digoxin og diltiazem hafa hamlandi áhrif á sínushnúttinn, leiðni boðspennu í gáttasleglahnúti og úthreinsun digoxíns. Þéttni digoxíns getur því stundum aukist um 20-85%. Gæta skal varúðar þegar digoxin er gefið samhliða diltiazemi, einkum hjá öldruðum og við notkun stórra skammta.

Fylgjast skal með þéttni digoxíns við samhliða meðferð með diltiazemi.

Statín (lovastatín, simvastatín og atorvastatín)

Diltiazem hamlar CYP3A4 og eykur marktækt AUC sumra statína. Við notkun samhliða diltiazemi getur verið aukin hætta á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu vegna áhrifa statína, sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Ef hægt er að komast hjá því á ekki að nota statín, sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4, samhliða diltiazemi. Ef ekki eru aðrir möguleikar fyrir hendi krefst meðferðin náins eftirlits með tilliti

til hugsanlegra einkenna staíneitrunar. Ólíklegt er að samsvarandi milliverkun komi fram við notkun fluvastatíns eða pravastatíns.

Nifedipín

Minnkuð umbrot nifedipíns og diltiazems. Hefur í för með sér hækkun á plasmabéttni nifedipíns og diltiazems með möguleika á aukinni verkun og eitrun.

Kalsíumgangalokar

Diltiazem hamlar að öllum líkindum umbrotum annarra kalsíumgangaloka við samhliða meðferð. Verapamil og diltiazem hafa samverkandi hamlandi áhrif á leiðni boðspennu í gáttasleglahnúti.

Alfa-blokkar

Aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif. Samhliða meðferð með alfa-blokkum getur valdið lágþrýstingi eða aukið lágþrýsting. Diltiazem má því einungis nota samhliða alfa-blokka ef náð eftirlit er haft með blóðþrýstingi.

Nítröt

Aukin blóðþrýstingslækkandi verkun og sundl/yfirlið (samanlögð æðavíkkandi verkun). Hjá öllum sjúklingum, sem fá meðferð með kalsíumgangalokum, má einungis ávísá nítrati þannig að skammtar séu auknir smám saman.

Hormónar til altækrar (systemic) notkunar

Sykurbarksterar (prednison, prednisolon og metýlprednisolon)

Hömlun á umbroti metýlprednisolons fyrir tilstuðlan cytókróm P450-ísoensíms CYP3A4 og hömlun P-glýkópróteins veldur aukinni plasmabéttni metýlprednisolons og aukinni bælingu nýrnahefna. Hafa skal eftirlit með sjúklingi í upphafi meðferðar með metýlprednisoloni. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta metýlprednisolons.

Lyf sem örva CYP3A4

Rifampísín, fenobarbítal og morícízín

Aukin umbrot diltiazems vegna örvunar á cytókróm P450-ísoensími CYP3A4 leiða til lægri plasmabéttni diltiazems eftir að meðferð með rifampísíni hefst og þar með minni eða engri klínískri áhrifa diltiazems. Fylgjast verður náið með sjúklingum þegar meðferð með rifampísíni eða fenobarbítali er hafin og þegar henni er hætt.

Miðtaugakerfi

Alfentaníl

Umbrotnar fyrir tilstilli cytókróm P450-ísoensíms CYP3A. Einnig hefur verið sýnt fram á að diltiazem lengir helmingunartímann, sem veldur því að verkun alfentanils varir lengur.

Alfuzosín

Ekki er mælt með notkun alfuzosíns samhliða diltiazemi, þar sem diltiazem hamlar cytókróm P450 3A4 miðluðum umbrotum alfuzosíns. Þetta veldur því að verkun alfuzosíns varir lengur. Nauðsynlegt er að fylgjast með hjartslætti og blóðþrýstingi.

Buspíron og benzodíazepín (midazolám, triazolám og alprazolám)

Diltiazem veldur marktækri hömlun á brotthvarfi buspírons, midazoláms, triazoláms og alprazoláms og umtalsverðri aukningu á verkun þessara efna. Þetta veldur aukinni plasmabéttni buspírons, midazoláms, triazoláms og alprazoláms og þar af leiðandi lengri verkun. Hjá sjúklingum á meðferð með diltiazemi þarf að taka sérstakt tillit til þess við ávísun stuttverkandi benzodíazepíns, sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4.

Miðlungsmikil hömlun verður á brotthvarfi diltiazems.

Carbamazepin

Minnkuð umbrot carbamazepins vegna hömlunar á cytókróm P450 hefur í för með sér hættu á eiturverkunum vegna carbamazepins. Vegna hættu á hækkun plasmabéttni carbamazepins er ráðlagt að mæla plasmabéttni carbamazepins og aðlaga skammta ef nauðsyn krefur.

Fluoxetin

Fluoxetin hamlar umbrotum diltiazems fyrir tilstilli cytókróm P450-ísóensíms CYP3A. Þetta eykur hættuna á eiturverkunum vegna diltiazems.

Fenytoin

Minnkuð umbrot fenytoins.

Hefur í för með sér hættu á eiturverkunum af völdum fenytoins.

Fenytoin og diltiazem geta bæði valdið ofvexti tannholds. Mælt er með að fylgst sé með sermisþéttni beggja lyfjanna.

Þríhringlaga þunglyndislyf (imipramin og nortriptylin)

Aukið aðgengi imipramins og nortriptylins við samhliða meðferð með diltiazemi hefur í för með sér II. stigs gáttasleglarof. Diltiazem eykur aðgengi imipramins um 30% hjá heilbrigðum einstaklingum. Diltiazem dregur úr umbrotum nortriptylins í fyrstu umferð um lífur, sem veldur auknu aðgengi.

Litium

Samverkandi samdráttur á flutningi kalsíumjóna. Hefur í för með sér hættu á eiturverkunum á taugakerfi, bráðu heilkenni lamariðu og geðrofi. Eftirlit er því nauðsynlegt á þéttni litíums í sermi.

Krabbameinslyf

Ciclosporin

Diltiazem hamlar umbrotum ciclosporins fyrir tilstilli cytókróm P450-ísóensíms CYP3A. Það hefur í för með sér aukna hættu á eiturverkunum af völdum ciclosporins vegna hækkunar plasmabéttni (skert nýrnastarfsemi, gallteppa, náladofi).

Mælt er með því að minnka skammtinn af ciclosporini, fylgjast með nýrnastarfsemi, mæla blóðþéttni ciclosporins og aðlaga skammta á meðan á samhliða meðferð stendur og eftir að samhliða meðferð er hætt. Bæði lyfin geta valdið ofvexti tannholds.

Ónæmisbælandi lyf, sirolimus og tacrolimus

Hömlun á umbrotum sirolimus og tacrolimus fyrir tilstilli cytókróm P450-ísóensíms CYP3A hefur í för með sér hækkun á plasmabéttni sirolimus og tacrolimus með hættu á eiturverkunum.

Teofyllin

Diltiazem hamlar brotthvarfi teofyllins, sem veldur hækkun á plasmabéttni teofyllins. Mælt er með eftirliti með sermisþéttni.

Samsetningar sem þarf að taka sérstakt tillit til

Diltiazem umbrotar fyrir tilstilli CYP3A4. Sýnt hefur verið fram á miðlungsmikla (minna en tvöfalda) hækkun á plasmabéttni diltiazems við samhliða gjöf öflugs CYP3A4-hemils. Diltiazem er jafnframt CYP3A4-ísóform hemill. Samhliða gjöf annarra hvarfefna CYP3A4 getur hækkað plasmabéttni annarra lyfja sem gefin eru samhliða.

Samhliða gjöf diltiazems og CYP3A4-örva getur leitt til lækkunar á plasmabéttni diltiazems.

Inntaka diltiazems getur hækkað plasmabéttni lyfja, sem eingöngu umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða meðferð með diltiazemi og slíkum lyfjum getur aukið hættu á aukaverkunum (t.d. vöðvakvilla, með ákveðnum statínúm).

Vegna samlegðaráhrifa er nauðsynlegt að gæta varúðar og fara gætilega í að stilla skammta hjá sjúklingum á meðferð með diltiazemi og öðrum efnum, sem hafa áhrif á samdráttarhæfni og leiðni boðspennu í hjarta.

Blóðflöguhemjandi lyf

Sýnt hefur verið fram á að diltiazem hamlar samloðun blóðflagna. Þó að klínískt mikilvægi þessa sé óþekkt skal hafa í huga hugsanleg samverkandi áhrif þegar lyfið er notað samhliða blóðflöguhemjandi lyfjum.

Segavarnarlyf með beina verkun

Diltiazem getur hugsanlega aukið hættuna á blæðingu við samhliðanotkun með segavarnarlyfjum með beina verkun.

Enfluran

Greint hefur verið frá því að enfluran auki hamlandi áhrif diltiazems á starfsemi sínushnúts og leiðni boðspennu í gáttasleglahnúti.

Tamoxifen

Tamoxifen hamlar umbrotum diltiazems og því skal gæta varúðar við samhliða meðferð.

Alfentanil

Diltiazem eykur verkun alfentanils og hamlar brotthvarfi þess.

Sildenafil

Diltiazem hamlar umbrotum sildenafilis.

Halothan og isofluran

Diltiazem getur aukið neikvæð áhrif halothans og isoflurans á hjarta.

Cilostazol

Sýnt hefur verið fram á að diltiazem eykur útsetningu fyrir cilostazoli og eykur lyfjafræðilega virkni þess.

Fæðubótarefni og náttúrulyf

Jóhannesarjurt (perikum)

Jóhannesarjurt örvar cýtokrómi P450-ísóensím CYP3A, en það getur aukið umbrot diltiazems. Fræðilega séð dregur það úr verkun diltiazems.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Cardil má ekki nota á meðgöngu.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun diltiazems á meðgöngu. Hjá sumum dýrategundum (rottum, mús, kaninum) hefur diltiazem valdið eitruverkunum á æxlun. Mælt er gegn notkun diltiazems hjá konum á barneignaraldri, sem nota ekki örugga getnaðarvörn.

Stórir skammtar af diltiazemi geta leitt til aukinnar hættu á fósturláti og aukinnar tíðni vansköpunar. Diltiazem getur dregið úr samdráttarhæfni legs. Ekki eru fullar sönnur fyrir því að þetta dragi fæðingu á langinn eftir fulla meðgöngu. Hætta getur orðið á súrefnisskortri hjá fóstroinu ef blóðþrýstingur er lágur hjá móðurinni og minnkuðu blóðflæði í legi vegna aukins blóðstreymis til útlægra æða vegna æðavíkkunar.

Brjóstgjöf

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Cardil, þar sem diltiazem skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Ef talið er nauðsynlegt að not diltiazem af læknisfræðilegum ástæðum á barnið að fá aðra næringu.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engin varúðarmerking.

Aukaverkanir, t.d. sundl (algengt), vanlíðan (algengt) geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem fá þessar aukaverkanir eiga hvorki að aka né nota vélar. Þegar jafnvægi er komið á meðferð er ólíklegt að diltiazem hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar hafa engar rannsóknir verið gerðar.

4.8 Aukaverkanir

Um það bil 9% sjúklinga fá aukaverkanir, sem tengjast fyrst og fremst æðavíkkandi eiginleikum lyfsins, svo sem höfuðverk, ógleði, sundl, þróttleysi, ökklabjúg og útbrot. Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum í húð hjá u.þ.b. 2% sjúklinga. Aukaverkanirnar eru yfirleitt vægar og tímabundnar.

Aðrar algengar aukaverkanir eru vanlíðan, versnun á hjartaöng, I., II., eða III. stigs gáttasleglarof, yfirlið, hjartsláttarónot, hægðatregða, kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflanir, þurrkur í munni og koki, tímabundin og almenn hækkun lífrænsíma (amínótransferasa) án klínískrar þýðingar.

Innan hvers tíðniflokks er aukaverkununum raðað eftir alvarleikastigi.

Alvarlegustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst.

Blóð og eitlar Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir ($< 1/1.000$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Hvítfrumnafæð, blóðleysi. Kyrningahrap, truflanir á blóðstorknun, purpuri. Blóðflagnafæð.
Önæmiskerfi Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Eósínafíklafjöld.
Innkirtlar Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir ($< 1/1.000$)	Blóðsykurshækkun (hjá sykursjúkum).
Efnaskipti og næring Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir ($< 1/1.000$)	Þyngdaraukning, lystarleysi.
Geðræn vandamál Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir ($< 1/1.000$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Taugaveiklun, svefnleysi. Oflát, geðrof, ringlun, svefntruflanir, svefnleysi, ofskynjanir, þunglyndi. Skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi), óeðlilegar draumfarir, minnisleysi.
Taugakerfi Mjög algengar – algengar ($> 1/100$) Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Vanlíðan. Höfuðverkur, sundl.

Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir (<1/1.000) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Náladofi, lyktar- og bragðskynstruflanir, hvíldaróþol, heilkenni lamariðu. Skjálfti, taugaveiklun, utanstrýmueinkenni.
Eyru og völundarhús Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir (<1/1.000)	Eyrnasuð.
Hjarta Mjög algengar – algengar (> 1/100) Algengar ($\geq 1/100$ til <1/10) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til <1/100) Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir (<1/1.000)	Versnun á hjartaöng, yfirlið. Gáttasleglarof (I., II. og III. stigs og greinrof getur komið fyrir), hjartsláttarónot. Hjartsláttartruflanir (hægsláttur, hraðsláttur), minnkuð leiðni milli gátta og slegla. Hjartastopp (sinus arrest), truflanir á leiðni milli sínushnúts og gáttar (sinoatrial block), yfirliðsköst, aukaslög, hjartabilun.
Æðar Mjög algengar – algengar (>1/100) Algengar ($\geq 1/100$ til <1/10) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til <1/100) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Ökklabjúgur. Roði. Réttstöðuþrýstingsfall, útlægur bjúgur. Æðabólga (þ.m.t. hvítkornasundrandi æðabólga (leucocytoclastic vasculitis)).
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til <1/100)	Mæði, hósti.
Meltingarfæri Algengar ($\geq 1/100$ til <1/10) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til <1/100) Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til <1/100) Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir (<1/1.000) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Óþægindi á uppmagálssvæði, hægðatregða, meltingartruflanir, kviðverkir, ógleði. Uppköst, niðurgangur. Munnþurrkur. Garnalömun. Ofvöxtur tannholds.
Lifur og gall	

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir ($< 1/1.000$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Hækkun lifrarensíma (ASAT, ALAT, LDH, ALP). Hnúða-lifrabólga (granulomatous hepatitis). Lifrabólga.
Húð og undirhúð Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/100$) Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir ($< 1/1.000$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Roði. Roðaútbrot (dröfnuörðuútbrot sem líkjast mislingaútbrotum (maculopapular morbilliform rash)), ofsakláði, húðroði samfara flögnun (getur tengst sóthita). Regnbogaroðapöt, eitrunardrep í húðþekju. Ljósnaemi, (þ.m.t. hornlagskvilli á svæðum sem verða fyrir sólarljósi), ofnæmisbjúgur, Steven-Johnson heilkenni, skinnflagningsbólga, bráður útbreiddur graftarbóluroði, heilkenni sem líkist rauðum úlfum, æðabólga í húð. Svitaköst, heilkenni sem líkist rauðum úlfum.
Stoðkerfi og bandvefur Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/100$) Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir ($< 1/1.000$)	Liðverkir. Vöðvaverkir.
Nýru og þvagfæri Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/100$) Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir ($< 1/1.000$)	Ofsamiga, tíð þvaglát, næturþvaglát. Bráð nýrnabilun. Bráð millivefsnýrnabólga.
Æxlunarfæri og brjóst Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir ($< 1/1.000$) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Getuleysi. Brjóstastækkun hjá körlum.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar ($\geq 1/10$) Mjög algengar – algengar ($> 1/100$)	Útlægur bjúgur. Vanlíðan, þróttleysi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Eiturverkanir:

Greint hefur verið frá miðlungsmiklum og verulegum eiturverkunum eftir 0,9-1,8 g skammta af diltiazemi. Alvarleg eitrun átti sér stað hjá öldruðum einstaklingi af 2,6 g skammti og af 5,9 g og 10,8 g skömmtnum hjá fullorðnum einstaklingum. Eitrunareinkennin komu fram innan 8 klst. frá því að skammtarnir voru teknir inn.

Einkenni:

Ofskömmtnun diltiazems getur valdið umtalsverðum lágþrýstingi, sem getur leitt til losts og bráðs nýrnaskaða, sínushægslætti með eða án truflana á leiðni boðspennu, þ.m.t. gáttasleglarof, sleglatif og hjartastopp. Sundl, höfuðverkur, minnkuð meðvitund, dá og krampar. Útbrot og lágur líkamshiti. Mæði, lungnabjúgur (ekki af völdum skertrar hjartastarfsemi) og öndunarstopp. Blóðsýring, blóðkalíumlækkun, blóðsykurshækkun. Skert nýrnastarfsemi, rákvöðvalýsa, millivefsblóðþurrð, ógleði og uppköst.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá lungnabjúgi sem tengist ekki hjartasjúkdómi í kjölfar ofskömmtnunar diltiazems sem getur verið með seinkað upphaf (24-48 klst. eftir inntöku) og þarfnast öndunaraðstoðar. Snemmtæk endurlífgunarviðbrögð (þ.m.t. of mikið af vökva) til að viðhalda gegnflæði og eðlilegri hjartastarfsemi geta verið áhættuþættir.

Meðferð:

Meðferð á sjúkrahúsi er magaskolon og/eða þvagræsimeðferð.

Veita á stuðningsmeðferð. Hugsanlega meðferð til að leiðrétta ástand sjúklinga: atrópín, æðaprengjandi lyf, lyf sem auka samdráttarhæfni hjartans, glúkagon og innrennsli með kalsíumglúkónati. Íhuga skal tímabundinn gangráð ef leiðnitruflanir eru til staðar. Til greina getur komið að gefa kalsíumlausn eða atrópín í bláæð. Frekari meðferð skal fara eftir einkennum.

Diltiazem og umbrotsefni þess er mjög erfitt að fjarlægja með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Benzothiazepinafleiður. ATC-flokkur: C08DB01.

Diltiazem er benzothiazepinafleiða sem blokkar á árangursríkan hátt „hægvirku kalsíumgöngin“ (L göngin) í vöðvafrumum í sléttum vöðvum og hjartavöðva. Hægvirku kalsíumgöngin gegna stóru hlutverki sérstaklega við stjórn á áhrifum sínushnútar og gáttasleglahnútar í vöðvafrumum hjartans.

Diltizem hefur æðavíkkandi áhrif bæði á útlægar æðar og kransæðar. Hins vegar kemur ekki afturkasts (reflector) hraðtakur í kjölfar blóðþrýstingsfalls af völdum diltiazems, sennilega vegna minnkaðrar örvunar á starfsemi sínushnútar. Diltiazem hamlar leiðni boðspennu í gáttasleglahnúti. Það hefur einnig væg neikvæð áhrif á samdráttarkraft hjartans. Diltiazem eykur slökun hjartavöðva og hefur jákvæð áhrif á þanbil (diastolic function) sem ásamt lækkuðum blóðþrýsting bætir virkni vinstri

slegils. Þrátt fyrir víkkun kransæða breytist heildarblóðflæði í heilbrigðum kransæðum venjulega ekki, en nokkuð bætt blóðflæði sést í kransæðum með þrengslum.

Diltiazem slakar einnig á sléttum vöðvum annars staðar í líkamanum, t.d. í neðri lokuvöðva vélinda. Diltiazem virðist ekki hafa áhrif á blóðsaltjafnvægi, blóðfitujafnvægi eða glúkósajafnvægi hjá heilbrigðum eða sykursjúkum.

5.2 Lyfjahvörf

Diltiazem frásogast fullkomlega eftir inntöku, en vegna umbrota við fyrstu umferð í lifur er heildaraðgengi diltiazemhýdróklóríðs eingöngu um 40% (breytilegt milli einstaklinga, frá 24-74%). Aðgengi er óháð lyfjaformi og meðferðarskömmtum.

Við neyslu fitu- og próteinríks fæðis samhliða notkun forðatöfluforms sést örlítið aukið aðgengi, en þetta hefur enga klínísku þýðingu. Hámarksplasmaþéttni næst eftir 2-3 klukkustundir (60 og 120 mg). Hámarksplasmaþéttni er u.þ.b 35 ng/ml (60 mg) og 65 ng/ml (120 mg), og AUC 300 ng*klst./ml (60 mg) og 800 ng*klst./ml (120 mg).

Um það bil 80% af diltiazemi eru próteinbundið, þar af eru u.þ.b. 40% bundin albúminu í plasma. Diltiazem dreifist í miklum mæli í ýmsa vefi. Sýnilegt dreifirúmmál er 5 l/kg og rúmmál miðhólfs er 0,9 l/kg. Í blóðinu dreifist diltiazem jafnt í plasma og blóðfrumur. Jafnvægi næst innan 3 daga við skömmtun einnar 60 mg töflu þrisvar sinnum á sólarhring.

Aðeins 0,1-4% diltiazems skilst út í þvagi á óbreyttu formi. Brotthvarf er því með töluverðum umbrotum. Heildarúthreinsun diltiazems er á milli 0,7 og 1,3 l/kg/klst. Fimm ósamtengd umbrotsefni finnast í þvagi, tvö þeirra finnast einnig á samtengdu formi. Diltiazem umbrotnar með asetýlsviptingu, N-metýlsviptingu og O-metýlsviptingu. Deacetyldiltiazem er virkt umbrotsefni (40-50% af virkni diltiazems) með þéttni sem er u.þ.b. 15-35% af þéttni diltiazems. Diltiazem umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP2D6. Diltiazem og N-metýlsvipt umbrotsefni þess virka einnig sem hemlar á CYP3A4 ensímið. Samkvæmt þriggja hólfa líkaninu er helmingunartími diltiazems frá u.þ.b. 0,1 klst. í fyrsta fasa til 2,1 klst. í millifasa og 9,8 klst. í lokafasa. Helmingunartími brotthvarfs er á milli 4 og 7 klst.

Lyfjahvörf diltiazems virðast ekki breytast við endurtekna gjöf. Efnið hleðst ekki upp og virkjar ekki sín eigin umbrot. Rannsóknir á sjúklingum með nýrnabilun og hjartaöng sýndi engan mun á lyfjahvörfum diltiazems samanborið við rannsóknir á heilbrigðum sjálfboðaliðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráð eiturvekun diltiazems reyndist vera lítil (eftir inntöku LD₅₀ > 500 mg/kg) í rannsókn á eiturvekunum hjá nagdýrum. Eiturvekanir diltiazems tengdust aðallega hjarta (tímabundnar breytingar á hjartalínuriti). Í rannsóknum á vansköpunarvaldandi áhrifum leiddi diltiazem til aukins fósturdauða og aukinnar tíðni vansköpunar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat, hert laxerolía, þurrkað álhýdroxíðhlaup, klofið pólýakrílat 30%, talkúm, magnesíumsterat, hýprómellósi, sakkarósi, glýseról 85%, títantvíoxíð (E 171), pólýsorbit 80.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Plastílát úr HDPE með skrúfuloki úr HDPE.

Pakkningastærðir: 30 stk., 60 stk. og 100 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Orion Corporation
Orionitie 1
02101 Espoo
Finnland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr 880008 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. júlí.1989.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. janúar 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

19. júní 2025.