

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cardizem Uno 180 mg depottabletter
Cardizem Uno 240 mg depottabletter
Cardizem Uno 300 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Diltiazemhydroklorid 180 mg, resp. 240 mg, resp. 300 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter.

Depottablettenes utseende:

180 mg (hvite, buete, ovale, filmdrasjerte. Lengde 14 mm.)
240 mg (hvite, buete, ovale, filmdrasjerte. Lengde 15 mm.)
300 mg (hvite, buete, runde, filmdrasjerte. Diameter 12 mm.)

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Depottablettene skal ikke deles eller tygges. Dosen tas med minst 1/2 glass væske.

Doseringen er individuell.

Normaldose er 240-360 mg én gang daglig. Dosen kan ved behov økes til 480 mg en gang daglig.

Det er ingen erfaring med bruk hos barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Cardizem Uno er kontraindisert til pasienter med:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.
- Syk sinussyndrom, med mindre pasienten har en fungerende ventrikulær pacemaker
- AV-blokk grad II og III, med mindre pasienten har en fungerende ventrikulær pacemaker.
- Venstre ventrikkelsvikt med lungestase.
- Samtidig bruk av dantroleninfusjon (se pkt. 4.5).
- Atrieflimmer i kombinasjon med WPW-syndrom.
- Alvorlig bradykardi (hvilepuls < 40/min).
- Samtidig bruk med ivabradin (se pkt. 4.5).
- Samtidig bruk med lomitapid (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tett oppfølging er nødvendig hos pasienter som har redusert venstre ventrikkelfunksjon, bradykardi (risiko for forverring) eller AV-blokk grad I påvist i elektrokardiogrammet (risiko for forverring og sjelden, for fullstendig blokk).

Tilfeller av akutt nyresvikt sekundært til redusert renal perfusjon er rapportert hos pasienter med eksisterende hjertesykdom, spesielt redusert venstre ventrikkelfunksjon, alvorlig bradykardi eller alvorlig hypotensjon. Nøye overvåking av nyrefunksjonen anbefales.

Før generell anestesi, skal anestesilegen informeres om pågående diltiazembehandling.

Kalsiumkanalblokkere kan redusere hjertets kontraksjonsevne, ledningsevne og den spontane depolariseringen. Den vaskulære dilatasjonen forbundet med anestetika kan bli potensert av kalsiumkanalblokkere.

Forsiktighet ved kombinasjon med digitalis og betablokkere, pga fare for additiv effekt på ledningssystemet med for lav hjerterefrekvens eller AV-blokk.

Økt plasmakonsentrasjon av diltiazem kan observeres hos eldre pasienter og pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Dosen bør reduseres ved sterkt nedsatt leverfunksjon.

Kontraindikasjoner og forsiktighetsregler bør observeres nøye, og tett oppfølging, spesielt av hjerterytmen, bør gjennomføres i begynnelsen av behandlingen. Forsiktighet ved dårlig kontrollert hjertesvikt, ledningsforstyrrelser, alvorlig hypotensjon og kardiogent sjokk.

Kalsiumkanalblokkere, som diltiazem, kan være forbundet med humørforandringer, inkludert depresjon.

Som andre kalsiumkanalblokkere har diltiazem hemmende effekt på tarmmotilitet og skal derfor brukes med forsiktighet av pasienter med risiko for å utvikle tarmobstruksjon.

Unormal kort transporttid gjennom mage-tarmkanalen kan føre til at ikke hele tablettinnholdet settes fri. Dette kan skje ved kroniske diarétilstander (f.eks. Morbus Crohn, ulcerøs kolitt).

Det er ingen erfaring med bruk hos barn.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Tabletterester fra depotpreparater kan gå over i pasientens avføring, dette har ingen klinisk relevans.

Hjelpestoffer:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver depottablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk er kontraindisert:

Dantrolen (infusjon): Dødelig ventrikkelflimmer er jevnlig observert i dyr som får intravenøs verapamil samtidig med dantrolen. Kombinasjonen av kalsiumantagonister og dantrolen er potensielt farlig (se pkt.4.3).

Ivabradin: Samtidig bruk med ivabradin er kontraindisert da diltiazem gir en ytterligere reduksjon i hjerterytmen i forhold til ivabradin alene (se pkt. 4.3).

Lomitapid: Diltiazem (en moderat CYP3A4-hemmer) kan øke plasmakonsentrasjonen av lomitapid via CYP3A4-hemming, noe som fører til økt risiko for forhøyede leverenzymmer (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk som krever forsiktighet:

Nitratderivater: Økte hypotensive effekter og svimmelhet (additive vasodilaterende effekter): Hos alle pasienter som behandles med kassiumantagonister bør forskrivning av nitratderivater kun skje med gradvis doseøkning.

Alfaantagonister: Økte antihypertensive effekter:

Samtidig behandling med alfaantagonister kan gi eller forsterke hypotensjon. Kombinasjon av diltiazem med en alfaantagonist bør bare skje såfremt blodtrykket overvåkes nøye.

Betablokkere: Kombinasjon med betablokkere kan gi rytmeforstyrrelser (uttalt bradykardi, sinusarrest), sinoatrielle og atrioventrikulære ledningsforstyrrelser og risiko for hjertesvikt (synergistisk effekt). Økt risiko for blodtrykksfall/myokard-depresjon. En slik kombinasjon bør kun brukes under nøye klinisk og EKG-overvåkning, spesielt ved starten av behandlingen.

Amiodarone/digoksin/digitoksin: Samtidig behandling med amiodarone/digoksin/digitoksin gir økt risiko for bradykardi. Forsiktighet må utvises når de kombineres med diltiazem, særlig hos eldre og ved høye doser.

Andre antiarytmika: Da diltiazem har antiarytmiske egenskaper, er det ikke anbefalt å forskrive andre antiarytmika samtidig (tilleggsrisiko for økte kardiaale bivirkninger). En slik kombinasjon bør kun brukes under nøye klinisk og EKG overvåkning.

Ciklosporiner: Økning i sirkulerende ciklosporinnivåer:

Diltiazem øker effekten av ciklosporin. Det anbefales at ciklosporindosen reduseres, nyrefunksjonen overvåkes, sirkulerende ciklosporinnivå måles og dosen justeres ved kombinasjonsbehandling og etter seponering.

Karbamazepin: Økning i sirkulerende karbamazepinnivåer:

Diltiazem øker plasmanivået av karbamazepin. Det anbefales å måle plasmakonsentrasjonen av karbamazepin og foreta dosejusteringer dersom det er nødvendig.

Rifampicin: Risiko for redusert diltiazemnivå i plasma etter oppstart av rifampicinbehandling: Pasienten bør overvåkes nøye ved oppstart og seponering av rifampicinbehandling.

Teofyllin: Diltiazem øker teofyllin-nivået.

H₂-blokkere (cimetidin, ranitidin): Disse øker plasmanivået av diltiazem.

Pasienter som blir behandlet med diltiazem bør overvåkes nøye ved oppstart eller seponering av behandlingen med H₂-blokkere. En justering av døgndosen for diltiazem kan være nødvendig.

Fenytoin: Diltiazem gir økt effekt av fenytoin.

Imipramin: Diltiazem gir økt effekt av imipramin.

Litium: Diltiazem gir økt risiko for litiumindusert neurotoksisitet.

Midazolam: Diltiazem gir økt effekt av midazolam.

Nifedipin: Diltiazem reduserer clearance av nifedipin med minst 50 %.

Generell informasjon som må tas hensyn til:

På grunn av risikoen for additive effekter, er varsomhet og nøyaktig titrering nødvendig hos pasienter som får diltiazem sammen med andre legemidler som også påvirker hjertets kontraktilitet og/eller ledningsevne.

Diltiazem metaboliseres via CYP3A4. En moderat (mindre enn 2 ganger) økning i plasmakonsentrasjon av diltiazem har blitt dokumentert ved samtidig administrering med en kraftigere CYP3A4-hemmer. Diltiazem er også en isoform CYP3A4-hemmer. Samtidig administrering med andre CYP3A4-substrater kan resultere i en økning i plasmakonsentrasjon av begge legemidlene. Når diltiazem administreres samtidig med en CYP3A4-induser kan det føre til redusert plasmakonsentrasjon av diltiazem.

Benzodiazepiner (midazolam, triazolam): Diltiazem øker plasmakonsentrasjonen av midazolam og triazolam signifikant og forlenger deres halveringstid. Spesielle hensyn bør tas ved forskrivning av korttidsvirkende benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 hos pasienter som bruker diltiazem.

Kortikosteroider (metylprednisolon): Hemming av metabolismen for metylprednisolon (CYP3A4) og hemming av P-glykoprotein: Pasienten bør overvåkes ved oppstarten av behandling med metylprednisolon. Dosejustering av metylprednisolon kan være nødvendig.

Statiner: Diltiazem er en CYP3A4-hemmer og har vist å øke AUC til enkelte statiner signifikant. Risikoen for myopati og rabdomyolyse som følge av at statiner metaboliseres via CYP3A4, kan øke ved samtidig bruk av diltiazem. Når det er mulig, bør et statin som ikke metaboliseres via CYP3A4 heller benyttes sammen med diltiazem. Ellers er det påkrevet med tett oppfølging for tegn og symptomer på en potensiell statinforgiftning.

mTOR-hemmere: Etter samtidig oral administrering av 10 mg sirolimus mikstur og 120 mg diltiazem, økte C_{max} og AUC av sirolimus (CYP3A4-substrat) henholdsvis 1,4 ganger og 1,6 ganger. Diltiazem kan øke blodkonsentrasjonen av everolimus ved å redusere metabolismen via CYP3A4 eller utstrømningen av everolimus fra tarmceller via P-glykoprotein. En dosereduksjon av mTOR-hemmere som sirolimus, temsirolimus og everolimus kan være nødvendig dersom diltiazem administreres samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Farmakodynamiske effekter assosiert med maternell hypotensjon kan medføre hypoksi hos fosteret. Diltiazem har vist reproduksjonstoksisitet i visse dyrearter (rotte, mus og kanin). Diltiazem er derfor ikke anbefalt under graviditet, og kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Amming

Diltiazem utskilles i morsmelk i lave konsentrasjoner, og det er sannsynlig at barn som ammes kan påvirkes. Preparatet skal ikke brukes under amming. Dersom bruken av diltiazem er medisinsk nødvendig mens kvinnen ammer, må alternative metoder for spedbarnsernæring benyttes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cardizem Uno antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at Cardizem Uno kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes. Det har imidlertid ikke vært utført studier.

4.8 Bivirkninger

Som regel av mild og forbigående natur. Omtrent 5 % av alle pasienter kan oppleve bivirkninger, først og fremst relatert til preparatets vasodilaterende egenskaper, i form av hodepine, kvalme, svimmelhet og ankelødem.

Følgende frekvensinndeling er benyttet:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $\leq 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $\leq 1/1000$), Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA system organklasse	Frekvens	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige</i>	Hodepine, svimmelhet
	<i>Ikke kjent</i>	Ekstrapyramidalt syndrom, amnesi, parestesi, somnolens, synkope, tremor,
Hjertesykdommer	<i>Vanlige</i>	AV-blokk (grad I,II eller III; grenblokk kan oppstå), hjertebank
	<i>Mindre vanlige</i>	Bradykardi
	<i>Ikke kjent</i>	Sino-atriell blokk, kongestiv hjertesvikt, arytm,
Karsykdommer	<i>Vanlige</i>	Flushing
	<i>Mindre vanlige</i>	Ortostatisk hypotensjon
	<i>Ikke kjent</i>	Vaskulitt (inkludert leukocytoklastisk vaskulitt)
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige</i>	Forstoppelse, kvalme, dyspepsi, magesmerter
	<i>Mindre vanlige</i>	Diaré, oppkast
	<i>Sjeldne</i>	Munntørhet
	<i>Ikke kjent</i>	Gingival hyperplasi
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige</i>	Kløe, erytem
	<i>Sjeldne</i>	Urtikaria
	<i>Ikke kjent</i>	Petekier, fotosensitivitet (inkludert lichenoid keratose i hudområder eksponert for sol), angionevrotisk ødem, utslett, erythema multiforme (inkludert Stevens-Johnson's syndrom og toksisk epidermal nekrolyse), svetting, eksfoliativ dermatitt, akutt generalisert eksantematøs pustulose, noen ganger deskvamativt erytem med eller uten feber, lupuslignende syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige</i>	Hevelser i ledd (ankelødem)
	<i>Ikke kjent</i>	Muskel-skjelettsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige</i>	Perifert ødem
	<i>Vanlige</i>	Tretthet, utilpasshet
	<i>Ikke kjent</i>	Forstyrrelser i ganglaget, asteni

Undersøkelser	<i>Vanlige</i>	Transaminasestigning*
	<i>Ikke kjent</i>	Økt kreatinfosfokinase i blodet, vektøkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Ikke kjent</i>	Anoreksi
Psykiatriske lidelser	<i>Mindre vanlige</i>	Søvnløshet, nervøsitet
	<i>Ikke kjent</i>	Humørforandringer (inkludert depresjon), hallusinasjon, personlighetsendringer
Øyesykdommer	<i>Ikke kjent</i>	Synssvekkelse, øyeirritasjon
Sykdommer i øre og labyrint	<i>Ikke kjent</i>	Tinnitus
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Ikke kjent</i>	Dyspné, neseblødning, nesetetthet
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Mindre vanlige</i>	Økte leverenzymverdier (økning i ASAT, ALAT, LDH, ALP)
	<i>Sjeldne</i>	Granulomatøs leversykdom (hepatitt)
	<i>Ikke kjent</i>	Hepatitt
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Ikke kjent</i>	Nokturi, polyuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Ikke kjent</i>	Seksuell dysfunksjon
	<i>Ikke kjent</i>	Gynekomasti
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Ikke kjent</i>	Trombocytopeni

**forbigående*

Det har vært rapportert noen tilfeller av hyperglykemi (MedDRA system organklasse: Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer) hos diabetikere i forbindelse med administrering av diltiazem.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

De kliniske effektene av akutt overdose kan innebære uttalt hypotensjon som kan føre til kollaps og akutt nyreskade, sinus bradykardi med eller uten isorytmisk dissosiasjon, og atrioventrikulære ledningsforstyrrelser.

Behandling skjer på sykehuset og inkluderer mageskylling og /eller osmotisk diurese. Ledningsforstyrrelse kan behandles med en midlertidig pacemaker. Foreslått korrigerende behandling: atropin, vasopressorer, inotrope legemidler, glukagon og kalsiumglukonatinfusjon.

60 mg gitt til 2-åring ga etter tilførsel av kull ingen symptomer. 1,2 g gitt til 17-åring ga etter ventrikkeltømming lett til moderat intoksikasjon. 1,8 g gitt til voksen ga moderat til alvorlig intoksikasjon. 2,4 g til 15-åring, 2,6 g til eldre ga alvorlig intoksikasjon. 4,2 g og 10,8 g gitt til voksen ga meget alvorlig intoksikasjon.

Ved forgiftning med depotpreparat kan symptomene forsinkes 12-16 timer og alvorlige symptomer kan oppstå etter flere døgn. Symptom ved overdosering kan være bradykardi, eventuelt AV-blokk, ventrikulær ekstrasystole (VES), ventrikkelflimmer, asystoli, svimmelhet, hodepine, bevisstløshet, koma, kramper, acidose, hypokalemi, hypokalsemi, kvalme, brekninger, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon.

Symptomatisk behandling. Antidot finnes ikke.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumantagonist, et benzotiazepinderivat i form av en enantiomer, ATC-kode: C08D B01.

Virkningsmekanisme

Diltiazem virker ved selektivt å hemme innstrømming av kalsiumioner, særlig i hjertemuskulatur og glatt muskulatur i blodårene. Hemmingen skjer ved å påvirke kalsiumkanaler (spenningsavhengige L-kanaler) i cellemembranen. Dette gir dilatasjon i perifere kapasitetskar og reduserer den perifere motstanden.

Farmakodynamiske effekter

Diltiazem forlenger AV-knutens refraktærperiode og ledningstid over AV-knuten. Sinusknutens frekvens avtar mens restitusjonstiden påvirkes i liten grad. Wenckebach perioden øker mens ingen effekt sees på overledningen mellom His-bunten og hjertekamrene. Forsøk har vist at ledningstiden fra forkammer til His-bunten forlenges med 20 - 25 % etter tilført diltiazem. Overføring av impulser fra hjertekamrene forlenges tilsvarende.

Diltiazem påvirker ikke glukosemetabolismen, insulinfrisettingen eller plasmalipider.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Cardizem Uno har T_{max} på 6 - 7 timer og en plasmakonsentrasjonsprofil som muliggjør dosering en gang daglig. Unormal kort transporttid gjennom mage-tarmkanalen kan føre til at ikke hele dosen frisettes. Den relative biotilgjengelighet er 90 % sammenliknet med Cardizem Retard 2 ganger daglig. Cardizem Uno kan derfor betraktes som bioekvivalent til Cardizem Retard hvis preparatet inntas fastende. (Den absolutte biotilgjengeligheten for Cardizem Uno er ca. 40 %.) Det foreligger data som tyder på en viss senking i absorpsjonen dersom formuleringen tas sammen med et kraftig måltid. Proteinbinding ca. 80 %. Distribusjonsvolum ca. 3 l/kg.

Biotransformasjon

I lever. Hovedmetabolittene er desmetyldiltiazem og desacetyldiltiazem. Ved terapeutisk dosering er plasmakonsentrasjonen henholdsvis 40 % og 10 - 20 % av modersubstansens konsentrasjon. Metabolittene har mindre enn halvparten av modersubstansens effekt.

Eliminasjon

Halveringstid: 3 - 6 timer. Ca. 70 % via urinen, hovedsakelig som metabolitter.

Det finnes ingen detaljerte studier av effekten av diltiazembehandling ved leversvikt. På grunn av den høye first-pass metabolismen anbefales allikevel en dosereduksjon til pasienter med levercirrhose.

Ingen dosejustering er nødvendig ved nyresvikt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier viste embryotoksisk og teratogen effekt, hovedsakelig som distal skjelettdeformasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumdihydrogensitrat, sakkarose, povidon, magnesiumstearat, makrogol, drasjepolymer, acetyltributylsitrat, ricinusolje, natriumhydrogenkarbonat, etylvanillin, titandioksid (E171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Depottabletter 180 mg: 3 år

Depottabletter 240 mg: 3 år

Depottabletter 300 mg: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastboks av HDPE med forseglet skrulokk og PVC/PVDC aluminiums blister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MT nr. 94-1154 (180 mg)

MT nr. 94-1156 (240 mg)

MT nr. 94-1157 (300 mg)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.05.1996

Dato for siste fornyelse: 23.03.2010

10. OPPDATERINGSDATO

25.05.2023