



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/νση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Θ.ΜΑΡΓΑΡΗ
Τηλέφωνο: 213-2040000

ΑΘΗΝΑ, 01-02-2012
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 7065

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **DILTIAZEM HYDROCHLORIDE**, μορφή **Δισκίο 60mg/TAB**, **Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 90mg/TAB & 120 mg/TAB**, **Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 200mg/CAP & 300mg/CAP**, **Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 100mg/VIAL**.

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.:43391/23-06-2010 Απόφαση Προέδρου ΕΟΦ (ΦΕΚ.1052/Τεύχος Δεύτερο/12- 7- 2010)"Περί μεταβίβασης δικαιώματος υπογραφής από τον Πρόεδρο ΕΟΦ προς τους προϊσταμένους διευθύνσεων ΕΟΦ",
- γ) Τις Γνωματεύσεις του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων Τμήμα Α', αρ.Φ-164,165,166 και 167/03-06-2011.

ΑΠΟΦΑΣΙΖΟΥΜΕ

- 1 Α).Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **DILTIAZEM HYDROCHLORIDE**, μορφή **Δισκίο 60mg/TAB**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 60 mg diltiazem hydrochloride.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Στηθάγχη λόγω σπασμού των στεφανιαίων (στηθάγχη τύπου Prinzmetal), στηθάγχη προσπάθειας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: Λαμβάνεται από το στόμα.

Δοσολογία: Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς.

Η μέση ημερήσια δόση είναι ένα δισκίο των 60 mg τρεις φορές την ημέρα. Σε βαριές περιπτώσεις στηθάγχης, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 4 ή 6 δισκία την ημέρα, μοιρασμένα σε τέσσερις ή τρεις λήψεις (ανά 2 δισκία).

Στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, η έναρξη της θεραπείας γίνεται με ένα δισκίο των 60 mg δύο φορές την ημέρα. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται στενή παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας. Εάν αυτή μειωθεί κάτω από 50 σφύξεις ανά λεπτό, η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί.

Παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η χρήση της διλτιαζέμης δε συνιστάται σε παιδιά.

Το δισκίο δεν πρέπει να μασάται, αλλά να καταπίνεται ολόκληρο με λίγο νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη διλτιαζέμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Σοβαρή βραδυκαρδία (λιγότερο από 40 σφύξεις ανά λεπτό)
- Βαρεία υπόταση
- Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με πνευμονική συμφόρηση
- Συνδυασμός με δαντρολένη σε έγχυση (βλ. παρ. 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις

Απαιτείται συστηματική παρακολούθηση σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, βραδυκαρδία (κίνδυνος επιδείνωσης) ή με 1^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό με ΗΚΓκή διάγνωση (κίνδυνος επιδείνωσης και σπάνια πλήρους αποκλεισμού).

Αναισθησία: Πριν από γενική αναισθησία, ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής είναι υπό αγωγή με διλτιαζέμη. Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, καθώς επίσης και η αγγειοδιασταλτικότητα που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, λόγω της υποτασικής δράσης της διλτιαζέμης, η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρωδών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»)

Προφυλάξεις

Αύξηση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα μπορεί να παρατηρηθεί σε ηλικιωμένους και σε άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Οι αντενδείξεις και οι προφυλάξεις πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά και απαιτείται στενή παρακολούθηση, κυρίως της καρδιακής συχνότητας, στην αρχή της θεραπείας.

Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, όπως η διλτιαζέμη, είναι πιθανό να σχετίζονται με μεταβολές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης.

Όπως και άλλοι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, η διλτιαζέμη παρουσιάζει ανασταλτική δράση στην κινητικότητα του εντέρου. Επομένως, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο απόφραξης του εντερικού σωλήνα.

Λόγω της περιεχομένης λακτόζης το προϊόν δεν χορηγείται σε ασθενείς με συγγενή γαλακτοζαμία, σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης και γαλακτόζης ή ανεπάρκεια λακτάσης.

Λόγω του περιεχομένου κικελαίου μπορεί να παρουσιάσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ

- ΔΑΝΤΡΟΛΕΝΗ (έγχυση): Συχνά έχει παρατηρηθεί σε ζώα θανατηφόρα κοιλιακή ταχυκαρδία όταν χορηγείται ενδοφλέβια βεραπαμίλη και δαντρολένη συγχρόνως. Ο συνδυασμός της δαντρολένης με ανταγωνιστές ασβεστίου είναι επομένως δυνητικά επικίνδυνος (βλ. παρ. 4.3).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΔΕΝ ΣΥΝΙΣΤΩΝΤΑΙ

- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας) διαταραχές του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΠΡΟΣΟΧΗ

- ΑΛΦΕΝΤΑΝΙΛΗ: Ενίσχυση της κατασταλτικής δράσης στο αναπνευστικό. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της κατά τη συγχορήγηση με διλτιαζέμη.
- ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ: Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, καθώς επίσης και η αγγειοδιασταλτικότητα που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές ασβεστίου. Εάν συγχορηγηθούν αναισθητικά που περιέχουν αλογόνα και διλτιαζέμη, η δοσολογία της διλτιαζέμης θα πρέπει να προσαρμόζεται στην αιμοδυναμική ανταπόκριση. Μείωση στο ρυθμό απομάκρυνσης του μυοχαλαρωτικού μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μυοχαλαρωτικό και διλτιαζέμη κατά την αναισθησία. Η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρωδών, κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση της διλτιαζέμης (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»)
- ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΛΦΑ₁ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ: Αυξημένη αντι-υπερτασική δράση. Ταυτόχρονη χορήγηση με ανταγωνιστές των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την υπόταση. Η συγχορήγηση διλτιαζέμης με κάποιον ανταγωνιστή των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων πρέπει να γίνεται μόνο με συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.
- ΒΗΤΑ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ: Πιθανότητα διαταραχών του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση). Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να γίνεται μόνο με στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση, ιδίως στην αρχή της θεραπείας.
- ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Επειδή η διλτιαζέμη έχει αντιαρρυθμικές ιδιότητες, η ταυτόχρονη χορήγηση της με άλλα αντιαρρυθμικά δεν συνιστάται λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών στην καρδιά που προέρχονται από αθροιστικά φαινόμενα. Αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να γίνεται μόνο κάτω από στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.
- ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗ, ΔΙΓΟΞΙΝΗ: Αυξημένος κίνδυνος βραδυκαρδίας. Χρειάζεται προσοχή η συγχορήγηση της με διλτιαζέμη, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και με υψηλές δόσεις χορήγησης.
- ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΙΤΡΩΔΩΝ: Αυξημένη υποτασική δράση και λιποθυμία (λόγω αθροιστικής αγγειοδιασταλτικής δράσης). Σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου, η συνταγογράφηση παραγώγων νιτρωδών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή αύξηση των δόσεων.
- ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ: Αύξηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία. Συνιστάται η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης, ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, ο προσδιορισμός των επιπέδων κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία και η ρύθμιση της δόσης της, κατά τη συγχορήγηση και μετά τη διακοπή της.
- ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ: Αύξηση των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης.

- Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα και η προσαρμογή της δόσης, εάν θεωρηθεί απαραίτητο.
- ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ: Αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στο πλάσμα.
 - ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ Η₂ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ (σιμετιδίνη και ρανιτιδίνη): Αύξηση των συγκεντρώσεων διλτιαζέμης στο πλάσμα.
Οι ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με διλτιαζέμη θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της αγωγής με αναστολείς των Η₂ υποδοχέων της ισταμίνης. Προσαρμογή της ημερήσιας δόσης διλτιαζέμης ίσως θεωρηθεί απαραίτητη.
 - ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ: Κίνδυνος μείωσης των συγκεντρώσεων διλτιαζέμης στο πλάσμα μετά την έναρξη της θεραπείας με ριφαμπικίνη. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με ριφαμπικίνη.
 - ΛΙΘΙΟ: Κίνδυνος αύξησης της νευροτοξικότητας που προκαλείται από το λίθιο.
 - ΒΑΚΛΟΦΕΝΗ: Ενίσχυση της αντιυπερτασικής δράσης. Συνιστάται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της δοσολογίας του αντιυπερτασικού εάν είναι απαραίτητο.
 - ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία της αριστερής καρδιακής κοιλίας): Διαταραχές του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση). Συνιστάται κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗ

Λόγω της πιθανότητας αθροιστικών ενεργειών, προσοχή και προσεκτική τιτλοποίηση είναι αναγκαία σε ασθενείς που λαμβάνουν διλτιαζέμη ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την καρδιακή συσταλτικότητα και/ή αγωγιμότητα.

Η διλτιαζέμη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4. Μια μέτρια (μικρότερη από 2 φορές) αύξηση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα έχει τεκμηριωθεί σε περιπτώσεις συγχρόνησης με ένα πιο ισχυρό αναστολέα του CYP3A4. Η διλτιαζέμη είναι επίσης αναστολέας μιας ισομορφής του CYP3A4. Συγχρόνηση με άλλα υποστρώματα του CYP3A4 πιθανόν να προκαλέσει μια αύξηση στη συγκέντρωση του πλάσματος του κάθε συγχωρηγούμενου φαρμάκου. Η συγχρόνηση της διλτιαζέμης με έναν επαγωγέα του CYP3A4 πιθανόν να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα.

- ΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ (μιδαζολάμη, τριαζολάμη): Η διλτιαζέμη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης και της τριαζολάμης στο πλάσμα και επιμηκύνει το χρόνο ημιζωής τους. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφούνται βενζοδιαζεπίνες βραχείας δράσεως που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 σε ασθενείς που λαμβάνουν διλτιαζέμη.
- ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ (μεθυλπρεδνιζολόνη): Αναστολή του μεταβολισμού (CYP3A4) της μεθυλπρεδνιζολόνης και αναστολή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της αγωγής με μεθυλπρεδνιζολόνη. Προσαρμογή της δόσης της μεθυλπρεδνιζολόνης πιθανόν να είναι αναγκαία.
- ΣΤΑΤΙΝΕΣ: Η διλτιαζέμη είναι αναστολέας του CYP3A4 και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την AUC ορισμένων στατινών. Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης λόγω στατινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 πιθανώς να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση διλτιαζέμης. Όταν είναι εφικτό, πρέπει να χρησιμοποιείται μια στατίνη που δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4 μαζί με τη διλτιαζέμη, διαφορετικά απαιτείται στενή παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα πιθανής τοξικότητας λόγω της στατίνης.
- ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΗΣ ΙΜΙΠΡΑΜΙΝΗΣ, ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ: Αντιυπερτασική δράση και κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της διλτιαζέμης σε εγκυμονούσες ασθενείς. Η διλτιαζέμη έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή σε ορισμένα είδη ζώων (αρουραίους, ποντίκια, κουνέλια). Επομένως, η διλτιαζέμη δε συνιστάται κατά

τη διάρκεια της κύησης, όπως επίσης σε γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματικό τρόπο αντισύλληψης.

Γαλουχία: Η διλτιαζέμη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Η γαλουχία πρέπει να αποφεύγεται όταν λαμβάνεται αυτό το φάρμακο. Εάν η χρήση της διλτιαζέμης κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να καθιερωθεί ένας εναλλακτικός τρόπος σίτισης του βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί, δηλ. ζάλη (συχνή), αίσθημα κακουχίας (συχνό), η ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών πιθανόν να επηρεαστεί. Ωστόσο, δεν έχει πραγματοποιηθεί καμιά μελέτη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η παρακάτω κατάταξη (CIOMS) της συχνότητας εμφάνισης χρησιμοποιείται, όπου εφαρμόζεται: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					Θρομβοπενία
Ψυχιατρικές διαταραχές			Νευρική, αϋπνία		Αλλαγές στη διάθεση (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη			Εξωπυραμιδικό σύνδρομο
Καρδιακές διαταραχές		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός (πιθανόν να είναι 1 ^{ου} , 2 ^{ου} ή 3 ^{ου} βαθμού· πιθανόν να υπάρξει σκελικός αποκλεισμός), αίσθημα παλμών	Βραδυκαρδία		Φλεβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη	Ορθοστατική υπόταση		Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας)

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία	Έμετος, διάρροια	Ξηροστομία	Υπερπλασία των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αύξηση των AST, ALT, LDH, ALP)		Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ερύθημα		Κνίδωση	Φωτοευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της λειχηνοειδούς κεράτωσης στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος), αγγειονευρωτικό οίδημα, εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης), επίδρωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, περιστασιακά αποφολιδωτικό ερύθημα με ή χωρίς πυρετό
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα	Αίσθημα κακουχίας			

4.9 Υπερδοσολογία

Τα κλινικά αποτελέσματα της οξείας υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν εκσεσημασμένη υπόταση μέχρι καταπληξίας, φλεβοκομβική βραδυκαρδία με ή χωρίς κομβικό ρυθμό και διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Η θεραπεία σε νοσοκομειακό περιβάλλον περιλαμβάνει γαστρικές πλύσεις και/ή οσμωτική διούρηση.

Για την αντιμετώπιση των διαταραχών αγωγιμότητας, μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή βηματοδότηση.

Συνιστώμενα αντίδοτα: ατροπίνη, αγγειοσυσπαστικά, ινóτροποι παράγοντες, γλυκαγόνη και γλυκονικό ασβέστιο χορηγούμενο με έγχυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: C08D B01/Ανταγωνιστής ασβεστίου

Η διλτιαζέμη αποκλείει επιλεκτικά την είσοδο ασβεστίου στους βραδείς διαύλους ασβεστίου των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και των μυοκαρδιακών ινών με τρόπο εξαρτώμενο από τη διαφορά δυναμικού. Με αυτό το μηχανισμό, η διλτιαζέμη μειώνει τη συγκέντρωση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου κοντά στις συσταλτές πρωτεΐνες.

Στα ζώα η διλτιαζέμη αυξάνει τη στεφανιαία ροή χωρίς να προκαλεί φαινόμενα υποκλοπής. Έχει δράση στα μεγάλα και μικρά αγγεία και στην παράπλευρη κυκλοφορία. Αυτή η αγγειοδιασταλτική δράση που είναι ήπια στις περιφερικές αρτηρίες, γίνεται εμφανής με δόσεις που δεν προκαλούν αρνητική ινóτροπο δράση. Οι δύο κύριοι μεταβολίτες του προϊόντος, *desacetyldiltiazem* και *N-monodesmethyldiltiazem* έχουν μια φαρμακολογική δράση στη στηθάγχη που αντιστοιχεί στο 10% και 20% αντίστοιχα, του μητρικού φαρμάκου.

Σε ανθρώπους η διλτιαζέμη αυξάνει τη στεφανιαία ροή μειώνοντας την αντίσταση των στεφανιαίων. Ηλεκτροφυσιολογικά, η διλτιαζέμη προκαλεί ήπια βραδυκαρδία σε φυσιολογικά άτομα, επιμηκύνει την ενδοκομβική αγωγή και δεν έχει καμία δράση στην αγωγή στο δεμάτιο και τα σκέλη του His.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Η διλτιαζέμη έχει καλή απορρόφηση (90%) σε υγιείς εθελοντές μετά από του στόματος χορήγηση.
- Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 4-8 ωρών μετά τη χορήγηση.
- Η βιοδιαθεσιμότητα του προϊόντος είναι περίπου το 40% λόγω του φαινομένου πρώτης διόδου.
- Η διλτιαζέμη συνδέεται σε ποσοστό 80 - 85% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μεταβολίζεται σημαντικά στο ήπαρ.
- Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 4-8 ώρες.
- Λιγότερο από 5% αμετάβλητης διλτιαζέμης ανιχνεύεται στα ούρα.
- Ο κύριος μεταβολίτης *N-monodesmethyldiltiazem* αποτελεί το 35% της κυκλοφορούσης διλτιαζέμης.
- Υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και της συγκέντρωσης στο πλάσμα. Κατά τη μακροχρόνια χορήγηση σε έναν ασθενή, οι συγκεντρώσεις της διλτιαζέμης στο πλάσμα παραμένουν σταθερές.
- Οι μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος σε ηλικιωμένα άτομα και σε άτομα με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια είναι υψηλότερες από αυτές των νεαρών ατόμων.
- Η διλτιαζέμη και οι μεταβολίτες της δεν διαλύονται εύκολα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε υπο-οξείες και χρόνιες μελέτες σε σκύλους και αρουραίους, σχεδιασμένες για την αξιολόγηση της τοξικότητας, υψηλές δόσεις της διλτιαζέμης σχετίστηκαν με ηπατική βλάβη. Σε ειδικές, υπο-οξείες ηπατικές μελέτες, από του στόματος δόσεις των 125 mg/kg και υψηλότερες σε αρουραίους, συσχετίστηκαν με ιστολογικές μεταβολές του ήπατος, οι οποίες ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή

του φαρμάκου. Σε σκύλους, δόσεις των 20 mg/kg συσχετίστηκαν επίσης με ηπατικές μεταβολές· παρόλ' αυτά, οι μεταβολές αυτές ήταν αναστρέψιμες με συνεχή χορήγηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Δεν είναι απαραίτητες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1 Β).Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **DILTIAZEM HYDROCHLORIDE**, μορφή **Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 90mg/TAB & 120mg/TAB**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, 90 mg/TAB
Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, 120 mg/TAB

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 90 mg ή 120 mg diltiazem hydrochloride.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Στηθάγχη λόγω σπασμού των στεφανιαίων (στηθάγχη τύπου Prinzmetal), στηθάγχη προσπάθειας, ελαφράς έως μέτριας βαρύτητας υπέρταση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: Λαμβάνεται από το στόμα.

Δοσολογία: Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς.

Ελαφρά έως μέτριας βαρύτητας υπέρταση

Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο των 90 mg ή των 120 mg δύο φορές την ημέρα. Εφόσον κριθεί απαραίτητο η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί μέχρι 360 mg ημερησίως σε διηρημένες δόσεις.

Στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, αρχικά 120 mg μία φορά την ημέρα, αυξανόμενο εάν κριθεί απαραίτητο σε 90 mg δύο φορές την ημέρα ή το ανώτερο μέχρι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται στενή παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας. Εάν αυτή μειωθεί κάτω από 50 παλμούς ανά λεπτό, η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί.

Στηθάγχη

Η συνήθης δόση έναρξης είναι ένα δισκίο των 90 mg ή των 120 mg δύο φορές την ημέρα. Εφόσον κριθεί απαραίτητο η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί μέχρι 480 mg ημερησίως σε διηρημένες δόσεις. Στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 90 mg και 120 mg δεν είναι κατάλληλα για έναρξη της αγωγής. Σε αυτήν την περίπτωση πρέπει να χορηγηθεί ως δόση έναρξης ένα δισκίο των 60 mg δύο φορές την ημέρα, η οποία στη συνέχεια μπορεί να αυξηθεί εάν κριθεί απαραίτητο σε 90 mg δύο φορές την ημέρα ή το ανώτερο μέχρι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται στενή παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας. Εάν αυτή μειωθεί κάτω από 50 σφύξεις ανά λεπτό, η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί.

Παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η χρήση της διλτιαζέμης δεν συνιστάται σε παιδιά.

Το δισκίο δεν πρέπει να μασάται, αλλά να καταπίνεται ολόκληρο με λίγο νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη διλτιαζέμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Σοβαρή βραδυκαρδία (λιγότερο από 40 σφύξεις ανά λεπτό)
- Βαρεία υπόταση
- Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με πνευμονική συμφόρηση
- Συνδυασμός με δαντρολένη σε έγχυση (βλ. παρ. 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις

Απαιτείται συστηματική παρακολούθηση σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, βραδυκαρδία (κίνδυνος επιδείνωσης) ή με 1^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό με ΗΚΓκή διάγνωση (κίνδυνος επιδείνωσης και σπάνια πλήρους αποκλεισμού).

Αναισθησία: Πριν από γενική αναισθησία, ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής είναι υπό αγωγή με διλτιαζέμη. Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, καθώς επίσης και η αγγειοδιασταλτικότητα που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, λόγω της υποτασικής δράσης της διλτιαζέμης, η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρωδών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»)

Προφυλάξεις

Αύξηση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα μπορεί να παρατηρηθεί σε ηλικιωμένους και σε άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Οι αντενδείξεις και οι προφυλάξεις πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά και απαιτείται στενή παρακολούθηση, κυρίως της καρδιακής συχνότητας, στην αρχή της θεραπείας.

Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, όπως η διλτιαζέμη, είναι πιθανό να σχετίζονται με μεταβολές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης.

Όπως και άλλοι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, η διλτιαζέμη παρουσιάζει ανασταλτική δράση στην κινητικότητα του εντέρου. Επομένως, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο απόφραξης του εντερικού σωλήνα.

Υπολείμματα του δισκίου διλτιαζέμης 90 mg και 120 mg πιθανόν να περάσουν στα κόπρανα του ασθενούς. Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν έχει κάποια κλινική σημασία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ

- **ΔΑΝΤΡΟΛΕΝΗ** (έγχυση): Συχνά έχει παρατηρηθεί σε ζώα θανατηφόρα κοιλιακή ταχυκαρδία όταν χορηγείται ενδοφλέβια βεραπαμίλη και δαντρολένη συγχρόνως. Ο συνδυασμός της δαντρολένης με ανταγωνιστές ασβεστίου είναι επομένως δυνητικά επικίνδυνος (βλ. παρ. 4.3).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΔΕΝ ΣΥΝΙΣΤΩΝΤΑΙ

- **ΕΣΜΟΛΟΛΗ** (σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής καρδιακής κοιλίας): διαταραχές του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΠΡΟΣΟΧΗ

- **ΑΛΦΕΝΤΑΝΙΛΗ:** ενίσχυση της κατασταλτικής δράσης στο αναπνευστικό. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της κατά τη συγχορήγηση με διλτιαζέμη.
- **ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ:** Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, καθώς επίσης και η αγγειοδιασταλτικότητα που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές ασβεστίου. Εάν συγχορηγθούν αναισθητικά που περιέχουν αλογόνα και διλτιαζέμη, η δοσολογία της διλτιαζέμης θα πρέπει να προσαρμόζεται στην αιμοδυναμική ανταπόκριση. Μείωση στο ρυθμό απομάκρυνσης του μυοχαλαρωτικού μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μυοχαλαρωτικό και διλτιαζέμη κατά την αναισθησία. Η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρωδών, κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση της διλτιαζέμης (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»)
- **ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΛΦΑ₁ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ:** αυξημένη αντι-υπερτασική δράση. Ταυτόχρονη χορήγηση με ανταγωνιστές των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την υπόταση. Η συγχορήγηση διλτιαζέμης με κάποιον ανταγωνιστή των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων πρέπει να γίνεται μόνο με συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

ΒΗΤΑ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ: Πιθανότητα διαταραχών του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση).

Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να γίνεται μόνο με στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση, ιδίως στην αρχή της θεραπείας.

- **ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:** Επειδή η διλτιαζέμη έχει αντιαρρυθμικές ιδιότητες, η ταυτόχρονη χορήγησή της με άλλα αντιαρρυθμικά δεν συνιστάται λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών στην καρδιά που προέρχονται από αθροιστικά φαινόμενα. Αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να γίνεται μόνο κάτω από στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.

- **ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗ, ΔΙΓΟΞΙΝΗ:** Αυξημένος κίνδυνος βραδυκαρδίας.

Χρειάζεται προσοχή η συγχορήγησή της με διλτιαζέμη, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και με υψηλές δόσεις χορήγησης.

- **ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΙΤΡΩΔΩΝ:** Αυξημένη υποτασική δράση και λιποθυμία (λόγω αθροιστικής αγγειοδιασταλτικής δράσης).

Σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου, η συνταγογράφηση παραγώγων νιτρωδών θα πρέπει να γίνεται με προοδευτική αύξηση των δόσεων.

- **ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ:** Αύξηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία.

Συνιστάται η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης, ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, ο προσδιορισμός των επιπέδων κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία και η ρύθμιση της δόσης της, κατά τη συγχορήγηση και μετά τη διακοπή της.

- **ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ:** Αύξηση των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης.

Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα και η προσαρμογή της δόσης, εάν θεωρηθεί απαραίτητο.

- **ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ:** Αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στο πλάσμα.

- **ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ Η₂ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ** (σιμετιδίνη και ρανιτιδίνη): Αύξηση των συγκεντρώσεων διλτιαζέμης στο πλάσμα.

Οι ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με διλτιαζέμη θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της αγωγής με αναστολείς των Η₂ υποδοχέων της ισταμίνης. Προσαρμογή της ημερήσιας δόσης διλτιαζέμης ίσως θεωρηθεί απαραίτητη.

- **ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ:** Κίνδυνος μείωσης των συγκεντρώσεων διλτιαζέμης στο πλάσμα μετά την έναρξη της θεραπείας με ριφαμπικίνη. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με ριφαμπικίνη.

- **ΛΙΘΙΟ:** Κίνδυνος αύξησης της νευροτοξικότητας που προκαλείται από το λίθιο.

- **ΒΑΚΛΟΦΕΝΗ:** Ενίσχυση της αντιυπερτασικής δράσης. Συνιστάται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της δοσολογίας του αντιυπερτασικού εάν είναι απαραίτητο.

- **ΕΣΜΟΛΟΛΗ** (σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία της αριστερής καρδιακής κοιλίας): διαταραχές του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση). Συνιστάται κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗ

Λόγω της πιθανότητας αθροιστικών ενεργειών, προσοχή και προσεκτική τιτλοποίηση είναι αναγκαία σε ασθενείς που λαμβάνουν διλτιαζέμη ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την καρδιακή συσταλτικότητα και/ή αγωγιμότητα.

Η διλτιαζέμη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4. Μια μέτρια (μικρότερη από 2 φορές) αύξηση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα έχει τεκμηριωθεί σε περιπτώσεις συγχορήγησης με ένα πιο ισχυρό αναστολέα του CYP3A4. Η διλτιαζέμη είναι επίσης αναστολέας μιας ισομορφής του CYP3A4. Συγχορήγηση με άλλα υποστρώματα του CYP3A4 πιθανόν να προκαλέσει μια αύξηση στη συγκέντρωση του πλάσματος του κάθε συγχορηγούμενου φαρμάκου. Η συγχορήγηση της διλτιαζέμης με έναν επαγωγέα του CYP3A4 πιθανόν να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα.

- **BENZODIAZEPINES** (μιδαζολάμη, τριαζολάμη): Η διλτιαζέμη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης και της τριαζολάμης στο πλάσμα και επιμηκύνει το χρόνο ημιζωής τους. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφούνται βενζοδιαζεπίνες βραχείας δράσεως που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 σε ασθενείς που λαμβάνουν διλτιαζέμη.

- ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ (μεθυλπρεδνιζολόνη): Αναστολή του μεταβολισμού (CYP3A4) της μεθυλπρεδνιζολόνης και αναστολή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της αγωγής με μεθυλπρεδνιζολόνη. Προσαρμογή της δόσης της μεθυλπρεδνιζολόνης πιθανόν να είναι αναγκαία.
- ΣΤΑΤΙΝΕΣ: Η διλτιαζέμη είναι αναστολέας του CYP3A4 και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την AUC ορισμένων στατινών. Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης λόγω στατινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 πιθανώς να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση διλτιαζέμης. Όταν είναι εφικτό, πρέπει να χρησιμοποιείται μια στατίνη που δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4 μαζί με τη διλτιαζέμη, διαφορετικά απαιτείται στενή παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα πιθανής τοξικότητας λόγω της στατίνης.
- ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΗΣ ΙΜΙΠΡΑΜΙΝΗΣ, ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ: Αντιυπερτασική δράση και κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της διλτιαζέμης σε εγκυμονούσες ασθενείς. Η διλτιαζέμη έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή σε ορισμένα είδη ζώων (αρουραίους, ποντίκια, κουνέλια). Επομένως, η διλτιαζέμη δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως επίσης σε γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματικό τρόπο αντισύλληψης.

Γαλουχία: Η διλτιαζέμη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Η γαλουχία πρέπει να αποφεύγεται όταν λαμβάνεται αυτό το φάρμακο. Εάν η χρήση της διλτιαζέμης κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να καθιερωθεί ένας εναλλακτικός τρόπος σίτισης του βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί, δηλ. ζάλη (συχνή), αίσθημα κακουχίας (συχνό), η ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών πιθανόν να επηρεαστεί. Ωστόσο, δεν έχει πραγματοποιηθεί καμιά μελέτη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η παρακάτω κατάταξη (CIOMS) της συχνότητας εμφάνισης χρησιμοποιείται, όπου εφαρμόζεται: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					Θρομβοπενία
Ψυχιατρικές διαταραχές			Νευρική κατάσταση, αϋπνία		Αλλαγές στη διάθεση (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη			Εξωπυραμιδικό σύνδρομο

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές		Κολποκοιλια- κός αποκλεισμός (πιθανόν να είναι 1 ^{ου} , 2 ^{ου} ή 3 ^{ου} βαθμού· πιθανόν να υπάρξει σκελικός αποκλεισμός), αίσθημα παλμών	Βραδυκαρδία		Φλεβοκομβο- κολπικός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη	Ορθοστατική υπόταση		Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβα- νομένης της λευκοκυτταρο- κλαστικής αγγειίτιδας)
Διαταραχές του γαστρεντερι- κού		Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία	Έμετος, διάρροια	Ξηροστομία	Υπερπλασία των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των ληφθόρων			Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αύξηση των AST, ALT, LDH, ALP)		Ηπατίτιδα

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ερύθημα		Κνίδωση	Φωτοευαισθη- σία (συμπεριλαμβα- νομένης της λειχηνοειδούς κεράτωσης στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος), αγγειονευρωτικό οίδημα, εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα (συμπεριλαμβα- νομένου του συνδρόμου Stevens- Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης), εφίδρωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, περιστασιακά αποφολιδωτικό ερύθημα με ή χωρίς πυρετό
Διαταραχές του αναπαραγω- γικού συστήματος και του μαστού					Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα	Αίσθημα κακουχίας			

4.9 Υπερδοσολογία

Τα κλινικά αποτελέσματα της οξείας υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν εκσεσημασμένη υπόταση μέχρι καταπληξίας, φλεβοκομβική βραδυκαρδία με ή χωρίς κομβικό ρυθμό και διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Η θεραπεία σε νοσοκομειακό περιβάλλον περιλαμβάνει γαστρικές πλύσεις και/ή οσμωτική διούρηση.

Για την αντιμετώπιση των διαταραχών αγωγιμότητας, μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή βηματοδότηση.

Συνιστώμενα αντίδοτα: ατροπίνη, αγγειοσυσπαστικά, ινóτροποι παράγοντες, γλυκαγόνη και γλυκονικό ασβέστιο χορηγούμενο με έγχυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: C08D B01/Ανταγωνιστής ασβεστίου

Η διλτιαζέμη αποκλείει επιλεκτικά την είσοδο ασβεστίου στους βραδείς διαύλους ασβεστίου των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και των μυοκαρδιακών ινών με τρόπο εξαρτώμενο από τη διαφορά δυναμικού. Με αυτό το μηχανισμό, η διλτιαζέμη μειώνει τη συγκέντρωση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου κοντά στις συσταλές πρωτεΐνες.

Στα ζώα:

- Αντιστηθαγγχικές ιδιότητες: Η διλτιαζέμη αυξάνει τη στεφανιαία ροή χωρίς να προκαλεί φαινόμενα υποκλοπής. Έχει δράση στα μεγάλα και μικρά αγγεία και στην παράπλευρη κυκλοφορία. Αυτή η αγγειοδιασταλτική δράση που είναι ήπια στις περιφερικές αρτηρίες, γίνεται εμφανής με δόσεις που δεν προκαλούν αρνητική ινóτροπο δράση. Οι δύο κύριοι μεταβολίτες του προϊόντος, *desacetyldiltiazem* και *N-monodesmethyldiltiazem* έχουν μια φαρμακολογική δράση στη στηθάγχη που αντιστοιχεί στο 10% και 20% αντίστοιχα, του μητρικού φαρμάκου.
- Αντιυπερτασικές ιδιότητες: Η διλτιαζέμη μειώνει τον τόνο των λείων μυϊκών ινών μειώνοντας την είσοδο ασβεστίου στα κύτταρα και προκαλεί αγγειοδιαστολή που οδηγεί σε μείωση των συνολικών περιφερικών αντιστάσεων.
Η διλτιαζέμη μειώνει την αρτηριακή πίεση χωρίς να προκαλεί αντανakλαστική ταχυκαρδία σε πολλά ζωικά μοντέλα υπέρτασης, ειδικότερα στον αυτόματα υπερτασικό αρουραίο. Δεν μεταβάλλει την καρδιακή παροχή και διατηρεί τη νεφρική αιματική ροή.

Επίσης, μειώνει εκλεκτικά την αγγειοσυσπαστική δράση της νοραδρεναλίνης και της αγγειοτασίνης II. Η διλτιαζέμη αυξάνει την διούρηση και μειώνει την καρδιακή υπερτροφία στον αυτόματα υπερτασικό αρουραίο.

Υψηλές δόσεις διλτιαζέμης μειώνουν την ανάπτυξη ασβεστώσεως των αρτηριών του αρουραίου.

Σε ανθρώπους:

- Αντιστηθαγγχικές ιδιότητες: Η διλτιαζέμη αυξάνει τη στεφανιαία ροή μειώνοντας την αντίσταση των στεφανιαίων.
Ηλεκτροφυσιολογικά, η διλτιαζέμη προκαλεί ήπια βραδυκαρδία σε φυσιολογικά άτομα, επιμηκύνει την ενδοκομβική αγωγή και δεν έχει καμία δράση στην αγωγή στο δεμάτιο και τα σκέλη του His.
- Αντιυπερτασικές ιδιότητες: Σε αγγειακό επίπεδο, η διλτιαζέμη προκαλεί μέτρια αγγειοδιαστολή και βελτιώνει την διατασιμότητα των αρτηριών. Αυτή η καλά εξισορροπημένη αγγειοδιαστολή οδηγεί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους υπερτασικούς, λόγω μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων, χωρίς να προκαλεί αντανakλαστική ταχυκαρδία. Οι τριχοειδικές αιματικές ροές, ιδιαίτερα νεφρική και στεφανιαία, διατηρούνται ή αυξάνονται.
Σε οξεία λήψη παρατηρείται μια ελαφριά νατριουρητική δράση. Η διλτιαζέμη δεν επηρεάζει το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης σε μακρά χορήγηση και δεν προκαλεί κατακράτηση νατρίου και νερού, όπως διαπιστώνεται από την έλλειψη μεταβολών στο βάρος και έλλειψη αλλαγών στην ισορροπία νερού και ηλεκτρολυτών στο πλάσμα.
Η διλτιαζέμη δρα σαν στεφανιαίος αγγειοδιαστολέας στην καρδιά μειώνοντας την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας σε υπερτασικούς. Έχει μικρή δράση στην καρδιακή παροχή.
Η διλτιαζέμη μειώνει το καρδιακό έργο με την ήπια βραδυκαρδιακή δράση της σε συνδυασμό με την μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων.
Δεν έχει διαπιστωθεί αρνητική ινóτροπη δράση σε υγιές μυοκάρδιο. Η διλτιαζέμη μειώνει την καρδιακή συχνότητα σε μέτριο βαθμό και μπορεί να αυξήσει την κατασταλτική της δράση σε νόσο του φλεβοκόμβου. Επηρεάζει αρνητικά την κολποκοιλιακή αγωγή και έτσι υπάρχει κίνδυνος κολποκοιλιακού αποκλεισμού.
Η διλτιαζέμη δεν μεταβάλλει την αγωγή στο δεμάτιο του His.
Δεν επηρεάζει τη ρύθμιση του μεταβολισμού του σακχάρου. Δεν επηρεάζει δυσμενώς τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος ή τον μεταβολισμό των λιπιδίων.

5.3 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Η διλτιαζέμη έχει καλή απορρόφηση (90%) σε υγιείς εθελοντές μετά από του στόματος χορήγηση.
- Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 4-8 ωρών μετά τη χορήγηση.
- Η βιοδιαθεσιμότητα του προϊόντος σε αυτές τις φαρμακοτεχνικές μορφές είναι περίπου το 90% της βιοδιαθεσιμότητας της συμβατικής φαρμακοτεχνικής μορφής.
- Η διλτιαζέμη συνδέεται σε ποσοστό 80 - 85% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μεταβολίζεται σημαντικά στο ήπαρ.
- Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 7-8 ώρες.
- Λιγότερο από 5% αμετάβλητης διλτιαζέμης ανιχνεύεται στα ούρα.
- Ο κύριος μεταβολίτης N-monodesmethyldiltiazem αποτελεί το 35% της κυκλοφορούσας διλτιαζέμης.
- Κατά τη μακροχρόνια χορήγηση σε έναν ασθενή, οι συγκεντρώσεις της διλτιαζέμης στο πλάσμα παραμένουν σταθερές.
- Οι μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος σε ηλικιωμένα άτομα και σε άτομα με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια είναι υψηλότερες από αυτές των νεαρών ατόμων.
- Η διλτιαζέμη και οι μεταβολίτες της δεν διυλίζονται εύκολα.
- Οι διάφορες μορφές διλτιαζέμης που χορηγούνται δύο φορές την ημέρα έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν διαφορετικά φαρμακοκινητικά προφίλ και για το λόγο αυτό δεν συνιστάται η υποκατάσταση κάποιας μορφής ενός προϊόντος με κάποια άλλη διαφορετικού προϊόντος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε υπο-οξείες και χρόνιες μελέτες σε σκύλους και αρουραίους, σχεδιασμένες για την αξιολόγηση της τοξικότητας, υψηλές δόσεις διλτιαζέμης σχετίστηκαν με ηπατική βλάβη. Σε ειδικές, υπο-οξείες ηπατικές μελέτες, από του στόματος δόσεις των 125 mg/kg και υψηλότερες σε αρουραίους, συσχετίστηκαν με ιστολογικές μεταβολές του ήπατος, οι οποίες ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου. Σε σκύλους, δόσεις των 20 mg/kg συσχετίστηκαν επίσης με ηπατικές μεταβολές· παρόλ' αυτά, οι μεταβολές αυτές ήταν αναστρέψιμες με συνεχή χορήγηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.2 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.4 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Δεν είναι απαραίτητες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. Γ). Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **DILTIAZEM HYDROCHLORIDE**, μορφή **Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρά 200mg/CAP & 300mg/CAP**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρά 200 mg/CAP
Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρά 300 mg/CAP

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 200 mg ή 300 mg diltiazem hydrochloride (ένα συνδυασμό από σφαιρίδια άμεσης αποδέσμευσης και επικαλυμμένα σφαιρίδια ελεγχόμενης αποδέσμευσης).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Σταθερή στηθάγχη (στηθάγχη προσπάθειας).
- Ελαφρά έως μέτριας βαρύτητας υπέρταση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: Λαμβάνεται από το στόμα.

Δοσολογία: Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς.

Η συνιστώμενη αρχική δόση για ενήλικες είναι ένα καψάκιο διλτιαζέμης των 200 mg ημερησίως. Η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί σε ένα καψάκιο των 300 mg ημερησίως, σύμφωνα με τη θεραπευτική ανταπόκριση και την ασφάλεια.

Στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών που πάσχουν από νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, η αρχική δόση πρέπει να είναι ένα καψάκιο των 200 mg ημερησίως. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται στενή παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας. Εάν αυτή μειωθεί κάτω από 50 σφύξεις ανά λεπτό, η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί.

Παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η χρήση της διλτιαζέμης δεν συνιστάται σε παιδιά.

Ο χρόνος λήψης της δόσης δεν έχει σημασία, αλλά πρέπει να παραμένει σταθερός στο συγκεκριμένο ασθενή.

Το καψάκιο δεν πρέπει να μασάται, αλλά να καταπίνεται ολόκληρο.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη διλτιαζέμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Σοβαρή βραδυκαρδία (λιγότερο από 40 σφύξεις ανά λεπτό)
- Βαρεία υπόταση
- Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με πνευμονική συμφόρηση
- Συνδυασμός με δαντρολένη σε έγχυση (βλ. παρ. 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις

Απαιτείται συστηματική παρακολούθηση σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής καρδιακής κοιλίας, βραδυκαρδία (κίνδυνος επιδείνωσης) ή με 1^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό με ΗΚΓ κή διάγνωση (κίνδυνος επιδείνωσης και σπάνια πλήρους αποκλεισμού).

Αναισθησία: Πριν από γενική αναισθησία, ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής είναι υπό αγωγή με διλτιαζέμη. Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, καθώς επίσης και η αγγειοδιασταλτικότητα που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, λόγω της υποτασικής δράσης της διλτιαζέμης, η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρωδών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Προφυλάξεις

Αύξηση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα μπορεί να παρατηρηθεί σε ηλικιωμένους και σε άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Οι αντενδείξεις και οι προφυλάξεις πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά και απαιτείται στενή παρακολούθηση, κυρίως της καρδιακής συχνότητας, στην αρχή της θεραπείας.

Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, όπως η διλτιαζέμη, είναι πιθανό να σχετίζονται με μεταβολές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης.

Όπως και άλλοι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, η διλτιαζέμη παρουσιάζει ανασταλτική δράση στην κινητικότητα του εντέρου. Επομένως, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο απόφραξης του εντερικού σωλήνα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ

- ΔΑΝΤΡΟΛΕΝΗ (έγχυση): Συχνά έχει παρατηρηθεί σε ζώα θανατηφόρα κοιλιακή ταχυκαρδία όταν χορηγείται ενδοφλέβια βεραπαμίλη και δαντρολένη συγχρόνως. Ο συνδυασμός της δαντρολένης με ανταγωνιστές ασβεστίου είναι επομένως δυνητικά επικίνδυνος (βλ. παρ. 4.3).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΔΕΝ ΣΥΝΙΣΤΩΝΤΑΙ

- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας): διαταραχές του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΠΡΟΣΟΧΗ

- ΑΛΦΕΝΤΑΝΙΛΗ: Ενίσχυση της κατασταλτικής δράσης στο αναπνευστικό. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της κατά τη συγχορήγηση με διλτιαζέμη.
- ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ: Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, καθώς επίσης και η αγγειοδιασταλτικότητα που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές ασβεστίου. Εάν συγχορηγηθούν αναισθητικά που περιέχουν αλογόνα και διλτιαζέμη, η δοσολογία της διλτιαζέμης θα πρέπει να προσαρμόζεται στην αιμοδυναμική ανταπόκριση. Μείωση στο ρυθμό απομάκρυνσης του μυοχαλαρωτικού μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μυοχαλαρωτικό και διλτιαζέμη κατά την αναισθησία. Η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρωδών, κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση της διλτιαζέμης (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).
- ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΛΦΑ₁ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ: Αυξημένη αντιυπερτασική δράση. Ταυτόχρονη χορήγηση με ανταγωνιστές των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την υπόταση. Η συγχορήγηση διλτιαζέμης με κάποιον ανταγωνιστή των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων πρέπει να γίνεται μόνο με συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.
- ΒΗΤΑ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ: Πιθανότητα διαταραχών του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση). Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να γίνεται μόνο με στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση, ιδίως στην αρχή της θεραπείας.
- ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Επειδή η διλτιαζέμη έχει αντιαρρυθμικές ιδιότητες, η ταυτόχρονη χορήγηση της με άλλα αντιαρρυθμικά δεν συνιστάται λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών στην καρδιά που προέρχονται από αθροιστικά φαινόμενα. Αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να γίνεται μόνο κάτω από στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.
- ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗ, ΔΙΓΟΞΙΝΗ: Αυξημένος κίνδυνος βραδυκαρδίας. Χρειάζεται προσοχή η συγχορήγηση της με διλτιαζέμη, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και με υψηλές δόσεις χορήγησης.
- ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΙΤΡΩΔΩΝ: Αυξημένη υποτασική δράση και λιποθυμία (λόγω αθροιστικής αγγειοδιασταλτικής δράσης). Σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου, η συνταγογράφηση παραγώγων νιτρωδών θα πρέπει να γίνεται με προοδευτική αύξηση των δόσεων.
- ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ: Αύξηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία. Συνιστάται η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης, ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, ο προσδιορισμός των επιπέδων κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία και η ρύθμιση της δόσης της, κατά τη συγχορήγηση και μετά τη διακοπή της.
- ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ: Αύξηση των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης. Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα και η προσαρμογή της δόσης, εάν θεωρηθεί απαραίτητο.
- ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ: Αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στην κυκλοφορία.
- ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ Η₂ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ (σιμετιδίνη και ρανιτιδίνη): Αύξηση των συγκεντρώσεων διλτιαζέμης στο πλάσμα. Οι ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με διλτιαζέμη θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της αγωγής με αναστολείς των Η₂ υποδοχέων της ισταμίνης. Προσαρμογή της ημερήσιας δόσης διλτιαζέμης ίσως θεωρηθεί απαραίτητη.
- ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ: Κίνδυνος μείωσης των συγκεντρώσεων διλτιαζέμης στο πλάσμα μετά την έναρξη της θεραπείας με ριφαμπικίνη. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με ριφαμπικίνη.
- ΛΙΘΙΟ: Κίνδυνος αύξησης της νευροτοξικότητας που προκαλείται από το λίθιο.
- ΒΑΚΛΟΦΕΝΗ: Ενίσχυση της αντιυπερτασικής δράσης. Συνιστάται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της δοσολογίας του αντιυπερτασικού εάν είναι απαραίτητο.
- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία της αριστερής καρδιακής κοιλίας): διαταραχές του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση). Συνιστάται κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗ

Λόγω της πιθανότητας αθροιστικών ενεργειών, προσοχή και προσεκτική τιτλοποίηση είναι αναγκαία σε ασθενείς που λαμβάνουν διλτιαζέμη ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την καρδιακή συσταλτικότητα και/ή αγωγιμότητα.

Η διλτιαζέμη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4. Μια μέτρια (μικρότερη από 2 φορές) αύξηση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα έχει τεκμηριωθεί σε περιπτώσεις συγχορήγησης με ένα πιο ισχυρό αναστολέα του CYP3A4. Η διλτιαζέμη είναι επίσης αναστολέας μιας ισομορφής του CYP3A4. Συγχορήγηση με άλλα υποστρώματα του CYP3A4 πιθανόν να προκαλέσει μια αύξηση στη συγκέντρωση του πλάσματος του κάθε συγχορηγούμενου φαρμάκου. Η συγχορήγηση της διλτιαζέμης με έναν επαγωγέα του CYP3A4 πιθανόν να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα.

- BENZODIAZEPINES (μιδαζολάμη, τριαζολάμη): Η διλτιαζέμη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης και της τριαζολάμης στο πλάσμα και επιμηκύνει το χρόνο ημιζωής τους. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφούνται βενζοδιαζεπίνες βραχείας δράσεως που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 σε ασθενείς που λαμβάνουν διλτιαζέμη.
- ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ (μεθυλπρεδνιζολόνη): Αναστολή του μεταβολισμού (CYP3A4) της μεθυλπρεδνιζολόνης και αναστολή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της αγωγής με μεθυλπρεδνιζολόνη. Προσαρμογή της δόσης της μεθυλπρεδνιζολόνης πιθανόν να είναι αναγκαία.
- ΣΤΑΤΙΝΕΣ: Η διλτιαζέμη είναι αναστολέας του CYP3A4 και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την AUC ορισμένων στατινών. Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης λόγω στατινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 πιθανώς να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση διλτιαζέμης. Όταν είναι εφικτό, πρέπει να χρησιμοποιείται μια στατίνη που δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4 μαζί με τη διλτιαζέμη, διαφορετικά απαιτείται στενή παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα πιθανής τοξικότητας λόγω της στατίνης.
- ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΗΣ ΙΜΙΠΡΑΜΙΝΗΣ, ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ: Αντιυπερτασική δράση και κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της διλτιαζέμης σε εγκυμονούσες ασθενείς. Η διλτιαζέμη έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή σε ορισμένα είδη ζώων (αρουραίους, ποντίκια, κουνέλια). Επομένως, η διλτιαζέμη δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως επίσης σε γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματικό τρόπο αντισύλληψης.

Γαλουχία: Η διλτιαζέμη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Η γαλουχία πρέπει να αποφεύγεται όταν λαμβάνεται αυτό το φάρμακο. Εάν η χρήση της διλτιαζέμης κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να καθιερωθεί ένας εναλλακτικός τρόπος σίτισης του βρέφους.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί, δηλ. ζάλη (συχνή), αίσθημα κακουχίας (συχνό), η ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών πιθανόν να επηρεαστεί. Ωστόσο, δεν έχει πραγματοποιηθεί καμιά μελέτη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η παρακάτω κατάταξη (CIOMS) της συχνότητας εμφάνισης χρησιμοποιείται, όπου εφαρμόζεται: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητι- κού και του λεμφικού συστήματος					Θρομβοπενία
Ψυχιατρικές διαταραχές			Νευρικήτητα, αϋπνία		Αλλαγές στη διάθεση (συμπεριλαμβα- νομένης της κατάθλιψης)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη			Εξωπυραμιδικό σύνδρομο
Καρδιακές διαταραχές		Κολποκοιλια- κός αποκλεισμός (πιθανόν να είναι 1 ^{ου} , 2 ^{ου} ή 3 ^{ου} βαθμού· πιθανόν να υπάρξει σκελικός αποκλεισμός), αίσθημα παλμών	Βραδυκαρδία		Φλεβοκομβο- κολπικός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη	Ορθοστατική υπόταση		Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβα- νομένης της λευκοκυτταρο- κλαστικής αγγειίτιδας)
Διαταραχές του γαστρεντερι- κού		Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία	Έμετος, διάρροια	Ξηροστομία	Υπερπλασία των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αύξηση των AST, ALT, LDH, ALP)		Ηπατίτιδα

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ερύθημα		Κνίδωση	Φωτοευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της λειχηνοειδούς κεράτωσης στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος), αγγειονευρωτικό οίδημα, εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης), εφίδρωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, περιστασιακά αποφολιδωτικό ερύθημα με ή χωρίς πυρετό
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα	Αίσθημα κακουχίας			

4.9 Υπερδοσολογία

Τα κλινικά αποτελέσματα της οξείας υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν εκσεσημασμένη υπόταση μέχρι καταπληξίας, φλεβοκομβική βραδυκαρδία με ή χωρίς κομβικό ρυθμό και διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Η θεραπεία σε νοσοκομειακό περιβάλλον περιλαμβάνει γαστρικές πλύσεις και/ή οσμωτική διούρηση.

Για την αντιμετώπιση των διαταραχών αγωγιμότητας, μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή βηματοδότηση.

Συνιστώμενα αντίδοτα: ατροπίνη, αγγειοσυσπαστικά, ινóτροποι παράγοντες, γλυκαγόνη και γλυκονικό ασβέστιο χορηγούμενο με έγχυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: C08D B01/Ανταγωνιστής ασβεστίου

Η διλτιαζέμη αποκλείει επιλεκτικά την είσοδο ασβεστίου στους βραδείς διαύλους ασβεστίου των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και των μυοκαρδιακών ινών με τρόπο εξαρτώμενο από τη διαφορά δυναμικού. Με αυτό το μηχανισμό, η διλτιαζέμη μειώνει τη συγκέντρωση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου κοντά στις συσταλτές πρωτεΐνες.

Στα ζώα:

- Αντιστηθαγγχικές ιδιότητες: Η διλτιαζέμη αυξάνει τη στεφανιαία ροή χωρίς να προκαλεί φαινόμενα υποκλοπής. Έχει δράση στα μεγάλα και μικρά αγγεία και στην παράπλευρη κυκλοφορία. Αυτή η αγγειοδιασταλτική δράση που είναι ήπια στις περιφερικές αρτηρίες, γίνεται εμφανής με δόσεις που δεν προκαλούν αρνητική ινóτροπο δράση. Οι δύο κύριοι μεταβολίτες του προϊόντος (desacetyldiltiazem και N-monodesmethyldiltiazem), ασκούν φαρμακολογική δράση στη στηθάγχη που αντιστοιχεί στο 10% και 20% αντίστοιχα του μητρικού φαρμάκου.
- Αντιυπερτασικές ιδιότητες: Η διλτιαζέμη μειώνει τον τόνο των λείων μυϊκών ινών μειώνοντας την είσοδο ασβεστίου στα κύτταρα και προκαλεί αγγειοδιαστολή που οδηγεί σε μείωση των συνολικών περιφερικών αντιστάσεων. Η διλτιαζέμη μειώνει την αρτηριακή πίεση χωρίς να προκαλεί αντανakλαστική ταχυκαρδία σε πολλά ζωικά μοντέλα υπέρτασης, ειδικότερα στον αυτόματα υπερτασικό αρουραίο. Δεν μεταβάλλει την καρδιακή παροχή και διατηρεί τη νεφρική αιματική ροή. Επίσης, μειώνει εκλεκτικά την αγγειοσυσπαστική δράση της νοραδρεναλίνης και της αγγειοτασίνης II. Η διλτιαζέμη αυξάνει την διούρηση και μειώνει την καρδιακή υπερτροφία στον αυτόματα υπερτασικό αρουραίο. Υψηλές δόσεις διλτιαζέμης μειώνουν την ανάπτυξη ασβεστώσεως των αρτηριών του αρουραίου.

Σε ανθρώπους:

- Αντιστηθαγγχικές ιδιότητες: Η διλτιαζέμη αυξάνει τη στεφανιαία ροή μειώνοντας την αντίσταση των στεφανιαίων. Λόγω της μείωσης του καρδιακού ρυθμού που εκδηλώνεται σε καρδιακή συχνότητα πάνω από 75 σφύξεις το λεπτό και της μείωσης των αγγειακών αντιστάσεων, η διλτιαζέμη μειώνει το καρδιακό έργο. Ηλεκτροφυσιολογικά, η διλτιαζέμη προκαλεί ήπια βραδυκαρδία σε φυσιολογικά άτομα, επιμηκύνει την ενδοκομβική αγωγή και δεν έχει καμία δράση στην αγωγή στο δεμάτιο και τα σκέλη του His.
- Αντιυπερτασικές ιδιότητες: Σε αγγειακό επίπεδο, η διλτιαζέμη προκαλεί μέτρια αγγειοδιαστολή και βελτιώνει τη διατασιμότητα των αρτηριών. Αυτή η καλά εξισορροπημένη αγγειοδιαστολή οδηγεί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους υπερτασικούς, λόγω μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων, χωρίς να προκαλεί αντανakλαστική ταχυκαρδία. Αντίθετα, υπάρχει μια μείωση του καρδιακού ρυθμού που είναι πιο έντονη (εκδηλώνεται κυρίως) σε αυξημένες καρδιακές συχνότητες. Οι τριχοειδικές αιματικές ροές, ιδιαίτερα νεφρική και στεφανιαία, διατηρούνται ή αυξάνονται. Σε οξεία λήψη παρατηρείται μια ελαφριά νατριουρητική δράση. Η διλτιαζέμη δεν επηρεάζει το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης σε μακρά χορήγηση και δεν προκαλεί κατακράτηση νατρίου και νερού, όπως διαπιστώνεται από την έλλειψη μεταβολών στο βάρος και έλλειψη αλλαγών στην ισορροπία νερού και ηλεκτρολυτών στο πλάσμα. Η διλτιαζέμη δρα σαν στεφανιαίος αγγειοδιαστολέας στην καρδιά μειώνοντας την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας σε υπερτασικούς. Έχει μικρή δράση στην καρδιακή παροχή. Η διλτιαζέμη μειώνει το καρδιακό έργο με την ήπια βραδυκαρδιακή δράση της σε συνδυασμό με την μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων.

Δεν έχει διαπιστωθεί αρνητική ινóτροπη δράση σε υγιές μυοκάρδιο. Η διλτιαζέμη μειώνει την καρδιακή συχνότητα σε μέτριο βαθμό και μπορεί να αυξήσει την κατασταλτική της δράση σε νόσο του φλεβόκομβου. Επηρεάζει αρνητικά την κολποκοιλιακή αγωγή και έτσι υπάρχει κίνδυνος κολποκοιλιακού αποκλεισμού.

Η διλτιαζέμη δεν μεταβάλλει την αγωγή στο δεμάτιο του His.

Δεν επηρεάζει τη ρύθμιση του μεταβολισμού του σακχάρου. Δεν επηρεάζει δυσμενώς τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος ή τον μεταβολισμό των λιπιδίων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Η διλτιαζέμη έχει καλή απορρόφηση (90%) σε υγιείς εθελοντές μετά από του στόματος χορήγηση.
- Η μορφή ελεγχόμενης αποδέσμευσης προσφέρει παρατεταμένη απορρόφηση της δραστικής ουσίας, προκαλώντας συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση από 2 - 14 ώρες μετά τη χορήγηση, ενώ η μέγιστη τιμή συγκέντρωσης επιτυγχάνεται σε αυτό το χρονικό διάστημα.
- Η βιοδιαθεσιμότητα του προϊόντος είναι $35 \pm 5\%$ λόγω του φαινομένου πρώτης διόδου. Η βιοδιαθεσιμότητα της διλτιαζέμης καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε σχέση με την διλτιαζέμη 60 mg άμεσης αποδέσμευσης είναι περίπου 80%.
- Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 8 ώρες.
- Η διλτιαζέμη συνδέεται σε ποσοστό 80 – 85% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μεταβολίζεται σημαντικά στο ήπαρ.
- Ποσοστό λιγότερο του 5% αμετάβλητης διλτιαζέμης ανιχνεύεται στα ούρα.
- Ο κύριος μεταβολίτης N-monodesmethyldiltiazem αποτελεί το 35% της κυκλοφορούσης διλτιαζέμης.
- Κατά τη μακροχρόνια χορήγηση σε έναν ασθενή, οι συγκεντρώσεις της διλτιαζέμης στο πλάσμα παραμένουν σταθερές.
- Οι μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος σε ηλικιωμένα άτομα και σε άτομα με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια είναι υψηλότερες από αυτές των νεαρών ατόμων.
- Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά την κινητική της μορφής ελεγχόμενης αποδέσμευσης, παρόλα αυτά, σε χορήγηση μαζί με τροφή η απορρόφηση ήταν μεγαλύτερη τις λίγες πρώτες ώρες μετά τη λήψη της δόσης.
- Η διλτιαζέμη και οι μεταβολίτες της δεν διυλίζονται εύκολα.
- Οι μορφές εφ' άπαξ ημερήσιας χορήγησης διλτιαζέμης έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν διαφορετικά φαρμακοκινητικά προφίλ και για το λόγο αυτό δεν συνιστάται η υποκατάσταση κάποιας μορφής ενός προϊόντος με κάποια άλλη διαφορετικού προϊόντος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε υπο-οξείες και χρόνιες μελέτες σε σκύλους και αρουραίους, σχεδιασμένες για την αξιολόγηση της τοξικότητας, υψηλές δόσεις της διλτιαζέμης σχετίστηκαν με ηπατική βλάβη. Σε ειδικές, υπο-οξείες ηπατικές μελέτες, από του στόματος δόσεις των 125 mg/kg και υψηλότερες σε αρουραίους, συσχετίστηκαν με ιστολογικές μεταβολές του ήπατος, οι οποίες ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου. Σε σκύλους, δόσεις των 20 mg/kg συσχετίστηκαν επίσης με ηπατικές μεταβολές· παρόλ' αυτά, οι μεταβολές αυτές ήταν αναστρέψιμες με συνεχή χορήγηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Δεν είναι απαραίτητες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1 Δ).Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **DILTIAZEM HYDROCHLORIDE**, μορφή **Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 100mg/VIAL**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

100 mg/VIAL, Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg diltiazem hydrochloride.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Παροξυσμική υπερκοιλιακή (κομβική) ταχυκαρδία που δεν οφείλεται σε ύπαρξη παραπληρωματικού δεματίου.
- Μαρμαρυγή ή πτερυγισμός των κόλπων που δεν οφείλεται σε ύπαρξη παραπληρωματικού δεματίου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: Ενδοφλέβια στάγδην έγχυση.

Δοσολογία: Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς.

Υπερκοιλιακές αρρυθμίες: 0,25 - 0,30 mg/kg βάρους σώματος με απ' ευθείας ενδοφλέβια ένεση, αργά, πάνω από 2 λεπτά. Εάν η ανταπόκριση δεν είναι η αναμενόμενη, μία δεύτερη δόση μπορεί να χορηγηθεί μετά από 15 λεπτά. Η δεύτερη δόση με ενέσιμη διλτιαζέμη πρέπει να είναι 0,35 mg/kg βάρους σώματος χορηγούμενο πάνω από 2 λεπτά. Οι επόμενες δόσεις εξατομικεύονται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Ορισμένοι ασθενείς πιθανόν να ανταποκριθούν σε μία αρχική δόση 0,15 mg/kg αν και η διάρκεια της δράσης πιθανόν να είναι μικρότερη.

Για τη συνεχή μείωση του καρδιακού ρυθμού (μέχρι τις 24 ώρες) σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή/ κοιλιακό πτερυγισμό, μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια έγχυση ενέσιμης διλτιαζέμης αμέσως μετά την πρώτη δόση και τη μείωση του καρδιακού ρυθμού. Ο συνιστώμενος αρχικός ρυθμός έγχυσης της ενέσιμης διλτιαζέμης είναι 10 mg/ώρα· ο ρυθμός δυνατόν να αυξηθεί από 5 mg/ώρα έως 15 mg/ώρα, εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση του καρδιακού ρυθμού. Η έγχυση μπορεί να διατηρηθεί μέχρι 24 ώρες.

Η ενέσιμη διλτιαζέμη παρουσιάζει δόσοεξαρτώμενη, μη-γραμμική φαρμακοκινητική κατά τη διάρκεια συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης. Διάρκεια έγχυσης μεγαλύτερη των 24 ωρών και ρυθμοί έγχυσης μεγαλύτεροι των 15 mg/ώρα δεν έχουν μελετηθεί. Επομένως, διάρκεια έγχυσης που υπερβαίνει τις 24 ώρες και ρυθμοί έγχυσης μεγαλύτεροι των 15 mg/ώρα δεν συνιστώνται.

Μετάβαση σε άλλη αντιαρρυθμική θεραπεία: Η εμπειρία στη χρήση αντιαρρυθμικών παραγόντων μετά τη χρήση ενέσιμης διλτιαζέμης είναι περιορισμένη. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η θεραπεία με αντιαρρυθμικούς παράγοντες για τη διατήρηση του μειωμένου καρδιακού ρυθμού στην κοιλιακή μαρμαρυγή/ κοιλιακό πτερυγισμό ή στην προφύλαξη από παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, άρχισε γενικά μέσα σε 3 ώρες από τη χορήγηση της ενέσιμης διλτιαζέμης.

Παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η χρήση της διλτιαζέμης δεν συνιστάται σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη διλτιαζέμη
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου σε ασθενείς χωρίς βηματοδότη.
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού σε ασθενείς χωρίς βηματοδότη.
- Ασθενείς με παραπληρωματικό δεμάτιο (σύνδρομο Wolf-Parkinson-White ή σύνδρομο βραχέως PR) που αναπτύσσουν κοιλιακή μαρμαρυγή ή κοιλιακό πτερυγισμό δεν θα πρέπει να λαμβάνουν διλτιαζέμη ενδοφλεβίως.
- Βαρεία υπόταση
- Σοβαρή βραδυκαρδία (λιγότερο από 40 σφύξεις ανά λεπτό)
- Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με πνευμονική συμφόρηση
- Συνδυασμός με δαντρολένη σε έγχυση (βλ. παρ. 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις

Απαιτείται συστηματική παρακολούθηση σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής καρδιακής κοιλίας, βραδυκαρδία (κίνδυνος επιδείνωσης) ή με 1^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό επιβεβαιωμένου ΗΚΓικά (κίνδυνος επιδείνωσης και σπάνια πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού).

Αναισθησία: Σε περιπτώσεις γενικής αναισθησίας, ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής είναι υπό αγωγή με διλτιαζέμη. Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, καθώς επίσης και η αγγειοδιαστολή που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, λόγω της υποτασικής δράσης της διλτιαζέμης, η ταυτόχρονη χορήγηση νιτροδών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Προφυλάξεις

Ηλικιωμένοι και ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της ενέσιμης διλτιαζέμης σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Όμως, τα επίπεδα διλτιαζέμης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια μετά από χορήγηση από το στόμα.

Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, όπως η διλτιαζέμη, είναι πιθανό να σχετίζονται με μεταβολές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης.

Όπως και άλλοι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, η διλτιαζέμη παρουσιάζει ανασταλτική δράση στην κινητικότητα του εντέρου. Επομένως, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο απόφραξης του εντερικού σωλήνα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ

- ΔΑΝΤΡΟΛΕΝΗ (έγχυση): Συχνά έχει παρατηρηθεί σε ζώα θανατηφόρα κοιλιακή ταχυκαρδία όταν χορηγείται ενδοφλέβια βεραπαμίλη και δαντρολένη συγχρόνως. Ο συνδυασμός της δαντρολένης με ανταγωνιστές ασβεστίου είναι επομένως δυνητικά επικίνδυνος (βλ. παρ. 4.3).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΔΕΝ ΣΥΝΙΣΤΩΝΤΑΙ

- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας): Διαταραχές του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΠΡΟΣΟΧΗ

- ΑΛΦΕΝΤΑΝΙΛΗ: Ενίσχυση της κατασταλτικής δράσης στο αναπνευστικό. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της κατά τη συγχορήγηση με διλτιαζέμη.
- ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ: Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, καθώς επίσης και η αγγειοδιασταλτικότητα που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές ασβεστίου. Εάν συγχορηγηθούν αναισθητικά που περιέχουν αλογόνα και διλτιαζέμη, η δοσολογία της διλτιαζέμης θα πρέπει να προσαρμόζεται στην αιμοδυναμική ανταπόκριση. Μείωση στο ρυθμό απομάκρυνσης του μυοχαλαρωτικού μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μυοχαλαρωτικό και διλτιαζέμη κατά την αναισθησία. Η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρωδών, κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση της διλτιαζέμης (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»)
- ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΛΦΑ₁ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ: Αυξημένη αντι-υπερτασική δράση. Ταυτόχρονη χορήγηση με ανταγωνιστές των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την υπόταση. Η συγχορήγηση διλτιαζέμης με κάποιον ανταγωνιστή των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων πρέπει να γίνεται μόνο με συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.
- ΒΗΤΑ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ: Η ενδοφλέβια διλτιαζέμη χορηγούμενη σε ασθενείς υπό αγωγή με β-αποκλειστές μπορεί να προκαλέσει διαταραχές αγωγιμότητας.
- ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Επειδή η διλτιαζέμη έχει αντιαρρυθμικές ιδιότητες, η ταυτόχρονη χορήγησης της με άλλα αντιαρρυθμικά δεν συνιστάται λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών στην καρδιά που προέρχονται από αθροιστικά φαινόμενα. Αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να γίνεται μόνο κάτω από στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.
- ΑΝΤΙ-ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Η διλτιαζέμη μπορεί να ενισχύσει τη δράση των αντι-υπερτασικών παραγόντων, ιδιαίτερα των α-1 ανταγωνιστών. Επομένως, θα πρέπει να γίνεται στενή παρακολούθηση της πίεσης όταν η διλτιαζέμη συγχορηγείται με κάποιον α-1 ανταγωνιστή.
- ΔΑΚΤΥΛΙΤΙΔΑ: Η ηλεκτροφυσιολογική δράση της διλτιαζέμης στο φλεβόκομβο και στον κολποκοιλιακό κόμβο αυξάνει τη δράση της δακτυλιτίδας.
- ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗ, ΔΙΓΟΞΙΝΗ: Αυξημένος κίνδυνος βραδυκαρδίας. Χρειάζεται προσοχή η συγχορήγησης της με διλτιαζέμη, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και με υψηλές δόσεις χορήγησης.
- ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΙΤΡΩΔΩΝ: Αυξημένη υποτασική δράση και λιποθυμία (λόγω αθροιστικής αγγειοδιασταλτικής δράσης). Σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου, η συνταγογράφηση παραγώγων νιτρωδών θα πρέπει να γίνεται με προοδευτική αύξηση των δόσεων.
- ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ: Αύξηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία. Συνιστάται η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης, ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, ο προσδιορισμός των επιπέδων κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία και η ρύθμιση της δόσης της, κατά τη συγχορήγηση και μετά τη διακοπή της.

- ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ: Αύξηση των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης.
Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα και η προσαρμογή της δόσης, εάν θεωρηθεί απαραίτητο.
- ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ Η₂ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ (σιμετιδίνη και ρανιτιδίνη): Αύξηση των συγκεντρώσεων διλτιαζέμης στο πλάσμα.
Οι ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με διλτιαζέμη θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της αγωγής με αναστολείς των Η₂ υποδοχέων της ισταμίνης. Προσαρμογή της ημερήσιας δόσης διλτιαζέμης ίσως θεωρηθεί απαραίτητη.
- ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ: Κίνδυνος μείωσης των συγκεντρώσεων διλτιαζέμης στο πλάσμα μετά την έναρξη της θεραπείας με ριφαμπικίνη. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με ριφαμπικίνη.
- ΛΙΘΙΟ: Κίνδυνος αύξησης της νευροτοξικότητας που προκαλείται από το λίθιο.
- ΒΑΚΛΟΦΕΝΗ: Ενίσχυση της αντιυπερτασικής δράσης. Συνιστάται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της δοσολογίας του αντιυπερτασικού εάν είναι απαραίτητο.
- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας): Διαταραχές του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση). Συνιστάται κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗ

Λόγω της πιθανότητας αθροιστικών ενεργειών, προσοχή και προσεκτική τιτλοποίηση είναι αναγκαία σε ασθενείς που λαμβάνουν διλτιαζέμη ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την καρδιακή συσταλτικότητα και/ή αγωγιμότητα.

Η διλτιαζέμη μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4. Μια μέτρια (μικρότερη από 2 φορές) αύξηση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα έχει τεκμηριωθεί σε περιπτώσεις συγχορήγησης με ένα πιο ισχυρό αναστολέα του CYP3A4. Η διλτιαζέμη είναι επίσης αναστολέας μιας ισομορφής του CYP3A4. Συγχορήγηση με άλλα υποστρώματα του CYP3A4 πιθανόν να προκαλέσει μια αύξηση στη συγκέντρωση του πλάσματος του κάθε συγχορηγούμενου φαρμάκου. Η συγχορήγηση της διλτιαζέμης με έναν επαγωγέα του CYP3A4 πιθανόν να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης της διλτιαζέμης στο πλάσμα.

- ΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ (μιδαζολάμη, τριαζολάμη): Η διλτιαζέμη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης και της τριαζολάμης στο πλάσμα και επιμηκύνει το χρόνο ημιζωής τους.
Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφούνται βενζοδιαζεπίνες βραχείας δράσεως που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 σε ασθενείς που λαμβάνουν διλτιαζέμη.
- ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ (μεθυλπρεδνιζολόνη): Αναστολή του μεταβολισμού (CYP3A4) της μεθυλπρεδνιζολόνης και αναστολή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της αγωγής με μεθυλπρεδνιζολόνη. Προσαρμογή της δόσης της μεθυλπρεδνιζολόνης πιθανόν να είναι αναγκαία.
- ΣΤΑΤΙΝΕΣ: Η διλτιαζέμη είναι αναστολέας του CYP3A4 και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την AUC ορισμένων στατινών. Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης λόγω στατινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 πιθανώς να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση διλτιαζέμης. Όταν είναι εφικτό, πρέπει να χρησιμοποιείται μια στατίνη που δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4 μαζί με τη διλτιαζέμη, διαφορετικά απαιτείται στενή παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα πιθανής τοξικότητας λόγω της στατίνης.
- ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΗΣ ΙΜΙΠΡΑΜΙΝΗΣ, ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ: Αντιυπερτασική δράση και κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της διλτιαζέμης σε εγκυμονούσες ασθενείς. Η διλτιαζέμη έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή σε ορισμένα είδη ζώων (αρουραίους, ποντίκια, κουνέλια). Επομένως, η διλτιαζέμη δε συνιστάται κατά

τη διάρκεια της κύησης, όπως επίσης σε γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματικό τρόπο αντισύλληψης.

Γαλουχία: Η διλτιαζέμη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Η γαλουχία πρέπει να αποφεύγεται όταν λαμβάνεται αυτό το φάρμακο. Εάν η χρήση της διλτιαζέμης κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να καθιερωθεί ένας εναλλακτικός τρόπος σίτισης του βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί, δηλ. ζάλη (συχνή), αίσθημα κακουχίας (συχνό), η ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών πιθανόν να επηρεαστεί. Ωστόσο, δεν έχει πραγματοποιηθεί καμιά μελέτη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η παρακάτω κατάταξη (CIOMS) της συχνότητας εμφάνισης χρησιμοποιείται, όπου εφαρμόζεται: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					Θρομβοπενία
Ψυχιατρικές διαταραχές			Νευρική, αϋπνία		Αλλαγές στη διάθεση (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη			Εξωπυραμидικό σύνδρομο
Καρδιακές διαταραχές		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός (πιθανόν να είναι 1 ^{ου} , 2 ^{ου} ή 3 ^{ου} βαθμού· πιθανόν να υπάρξει σκελικός αποκλεισμός), αίσθημα παλμών	Βραδυκαρδία		Φλεβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη	Ορθοστατική υπόταση		Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας)

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερι- κού		Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία	Έμετος, διάρροια	Ξηροστομία	Υπερπλασία των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αύξηση των AST, ALT, LDH, ALP)		Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ερύθημα		Κνίδωση	Φωτοευαισθη- σία (συμπεριλαμβα- νομένης της λειχηνοειδούς κεράτωσης στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος), αγγειονευρωτικό οίδημα, εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα (συμπεριλαμβα- νομένου του συνδρόμου Stevens- Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης), εφίδρωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, περιστασιακά αποφολιδωτικό ερύθημα με ή χωρίς πυρετό
Διαταραχές του αναπαραγω- γικού συστήματος και του μαστού					Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα	Αίσθημα κακουχίας			

4.9 Υπερδοσολογία

Τα κλινικά αποτελέσματα της οξείας υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν εκσεσημασμένη υπόταση μέχρι καταπληξίας, φλεβοκομβική βραδυκαρδία με ή χωρίς κομβικό ρυθμό και διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Η θεραπεία σε νοσοκομειακό περιβάλλον περιλαμβάνει γαστρικές πλύσεις και/ή οσμωτική διούρηση.

Για την αντιμετώπιση των διαταραχών αγωγιμότητας, μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή βηματοδότηση.

Συνιστώμενα αντιδότες: ατροπίνη, αγγειοσυσπαστικά, ινóτροποι παράγοντες, γλυκαγόνη και γλυκονικό ασβέστιο χορηγούμενο με έγχυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Ανταγωνιστής ασβεστίου, αντιστηθαγχικός παράγοντας, αντιϋπερτασικός παράγοντας.

Κωδικός ATC: C08D B01

Η διλτιαζέμη είναι ανταγωνιστής των ιόντων Ca^{++} . Αναστέλλει εκλεκτικά την είσοδο ασβεστίου μέσω των «βραδένων διαύλων» στη διάρκεια της εκπόλωσης της μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών ινών των αγγείων.

Έτσι, ελαττώνεται μέσα στο σαρκόπλασμα η συγκέντρωση του Ca^{++} που είναι διαθέσιμη για την ενεργοποίηση των συσταλτών πρωτεϊνικών στοιχείων (μικκύλια ακτίνης - μυοσίνης).

Η διλτιαζέμη δρα στις υπερκοιλιακές αρρυθμίες γιατί επιβραδύνει την αγωγιμότητα μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου. Μειώνει επίσης τον κίνδυνο ισχαιμίας του μυοκαρδίου στη διάρκεια αναισθησίας ασθενών με στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε μη-καρδιακή, γενική εγχείρηση.

5.4 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Στον άνθρωπο, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής της διλτιαζέμης-HCL είναι 25-30 min. Σε ποσοστό 80% - 85% η διλτιαζέμη είναι ενωμένη με λευκώματα πλάσματος.

Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Τα δύο κύρια δραστικά μεταβολικά παράγωγα στην κυκλοφορία, η διακετυλο-διλτιαζέμη και η N-μονοδιμεθυλο-διλτιαζέμη έχουν φαρμακολογική δραστηριότητα που ισοδυναμεί με περίπου 50% της ίδιας της υδροχλωρικής διλτιαζέμης.

Μόνο 0,2% - 4% της διλτιαζέμης ανευρίσκεται αναλλοίωτο στα ούρα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε υπο-οξείες και χρόνιες μελέτες σε σκύλους και αρουραίους, σχεδιασμένες για την αξιολόγηση της τοξικότητας, υψηλές δόσεις της διλτιαζέμης σχετίστηκαν με ηπατική βλάβη. Σε ειδικές, υπο-οξείες ηπατικές μελέτες, από του στόματος δόσεις των 125 mg/kg και υψηλότερες σε αρουραίους, συσχετίστηκαν με ιστολογικές μεταβολές του ήπατος, οι οποίες ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου. Σε σκύλους, δόσεις των 20 mg/kg συσχετίστηκαν επίσης με ηπατικές μεταβολές· παρόλ' αυτά, οι μεταβολές αυτές ήταν αναστρέψιμες με συνεχή χορήγηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.3 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Η ενέσιμη διλτιαζέμη είναι συμβατή με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% και γλυκόζης 5%. Το περιεχόμενο κάθε φιαλιδίου διαλύεται με 5 ml water for injection.

6.5 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να γίνεται μόνο από γιατρό και με συνεχή κλινική και ΗΚΓ/κή παρακολούθηση του ασθενούς.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2 Α). Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **DILTIAZEM HYDROCHLORIDE**, μορφή **Δισκίο 60 mg/TAB** ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1. Όνομα:

Δισκία, 60 mg/δισκίο

1.2. Σύνθεση

Δραστική ουσία:
Έκδοχα:

Διλτιαζέμη υδροχλωρική

1.3. Φαρμακοτεχνική μορφή:

Δισκίο

1.4. Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:

Κάθε δισκίο «όνομα προϊόντος» περιέχει 60 mg υδροχλωρικής διλτιαζέμης.

1.5. Περιγραφή – Συσκευασία:

1.6. Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Ανταγωνιστής ασβεστίου.

1.7. Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας:

1.8. Παρασκευαστής:

1.9. Συσκευαστής:

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1. Γενικές πληροφορίες

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δισκία 60 mg περιέχει τη δραστική ουσία διλτιαζέμη, έναν ανταγωνιστή ασβεστίου, με αντιστηθαγχικές ιδιότητες.

2.2. Θεραπευτικές ενδείξεις

Στηθάγχη λόγω σπασμού των στεφανιαίων (στηθάγχη τύπου Prinzmetal), στηθάγχη προσπάθειας.

2.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη διλτιαζέμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Σοβαρή βραδυκαρδία (λιγότερο από 40 σφύξεις ανά λεπτό).
- Βαρεία υπόταση
- Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με πνευμονική συμφόρηση
- Συνδυασμός με δαντρολένη σε έγχυση (βλ. παρ. 2.5).

2.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

2.4.1. Γενικά: Απαιτείται συστηματική παρακολούθηση σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, βραδυκαρδία (κίνδυνος επιδείνωσης) ή με 1^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό με ΗΚΓκή διάγνωση (κίνδυνος επιδείνωσης και σπάνια πλήρους αποκλεισμού). Οι αντενδείξεις και οι προφυλάξεις πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά σε ηλικιωμένους και σε άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και απαιτείται στενή παρακολούθηση, κυρίως της καρδιακής συχνότητας, στην αρχή της θεραπείας.

Αναισθησία: Πριν από γενική αναισθησία, ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής είναι υπό αγωγή με διλτιαζέμη (βλ. παρ. 2.5).

Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, όπως η διλτιαζέμη, είναι πιθανό να σχετίζονται με μεταβολές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης.

Όπως και άλλοι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, η διλτιαζέμη παρουσιάζει ανασταλτική δράση στην κινητικότητα του εντέρου. Επομένως, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο απόφραξης του εντερικού σωλήνα.

2.4.2. Ηλικιωμένοι: Βλ. παρ. 2.6. και παρ. 2.4.1.

2.4.3. Παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η χρήση της διλτιαζέμης δεν συνιστάται σε παιδιά.

2.4.4. Κύηση: Το «όνομα προϊόντος» δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως επίσης σε γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματικό τρόπο αντισύλληψης.

2.4.5. Θηλασμός: Το φάρμακο αυτό εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Ο θηλασμός πρέπει να αποφεύγεται όταν λαμβάνεται αυτό το φάρμακο. Εάν η χρήση του «όνομα προϊόντος» κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να καθιερωθεί ένας εναλλακτικός τρόπος σίτισης του βρέφους.

2.4.6. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών: Με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί, δηλ. ζάλη (συχνή), αίσθημα κακουχίας (συχνό), η ικανότητα

οδήγησης και χρήσης μηχανών πιθανόν να επηρεαστεί. Ωστόσο, δεν έχει πραγματοποιηθεί καμιά μελέτη.

2.4.7. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα έκδοχα: Το «όνομα προϊόντος» 60 mg περιέχει λακτόζη. Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Λόγω του περιεχόμενου κικελαίου (καστορέλαιου) μπορεί να προκληθεί στομαχική διαταραχή και διάρροια (Βλ. και παρ. 2.3).

2.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ

- ΔΑΝΤΡΟΛΕΝΗ (έγχυση): Βλ. παρ. 2.3.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΔΕ ΣΥΝΙΣΤΩΝΤΑΙ

- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας)

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΠΡΟΣΟΧΗ

- ΑΛΦΕΝΤΑΝΙΛΗ: Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της κατά τη συγχορήγηση με διλτιαζέμη.
- ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ: Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, καθώς και η αγγειοδιασταλτικότητα που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές ασβεστίου. Εάν συγχορηγηθούν αναισθητικά που περιέχουν αλογόνα και διλτιαζέμη, η δοσολογία της διλτιαζέμης θα πρέπει να προσαρμόζεται στην αιμοδυναμική ανταπόκριση. Μείωση στο ρυθμό απομάκρυνσης του μυοχαλαρωτικού μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μυοχαλαρωτικό και διλτιαζέμη κατά την αναισθησία. Η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρωδών κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση της διλτιαζέμης (βλ. παρ. 2.4).
- ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΛΦΑ₁ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ: Η συγχορήγηση διλτιαζέμης με κάποιον ανταγωνιστή των α₁ αδρενεργικών υποδοχέων πρέπει να γίνεται μόνο με συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.
- ΒΗΤΑ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ: Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να γίνεται μόνο με στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση, ιδίως στην αρχή της θεραπείας.
- ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να γίνεται μόνο κάτω από στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.
- ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗ, ΔΙΓΟΞΙΝΗ: Χρειάζεται προσοχή η συγχορήγησης της με διλτιαζέμη, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και με υψηλές δόσεις χορήγησης.
- ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΙΤΡΩΔΩΝ: Σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου, η συνταγογράφηση παραγώγων νιτρωδών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω αύξησης των δόσεων.
- ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ: Συνιστάται η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης, ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, ο προσδιορισμός των επιπέδων κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία και η ρύθμιση της δόσης της, κατά τη συγχορήγηση και μετά τη διακοπή της.
- ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ: Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα και η προσαρμογή της δόσης, εάν θεωρηθεί απαραίτητο.
- ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ: Αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στην κυκλοφορία.
- ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ Η₂ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ (σιμετιδίνη και ρανιτιδίνη): Οι ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με διλτιαζέμη θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της αγωγής με αναστολείς των Η₂ υποδοχέων της ισταμίνης. Προσαρμογή της ημερήσιας δόσης διλτιαζέμης ίσως θεωρηθεί απαραίτητη.
- ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ: Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με ριφαμπικίνη.
- ΛΙΘΙΟ: Κίνδυνος αύξησης της νευροτοξικότητας που προκαλείται από το λίθιο.
- ΒΑΚΛΟΦΕΝΗ: Συνιστάται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της δοσολογίας του αντιυπερτασικού εάν είναι απαραίτητο.
- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία της αριστερής καρδιακής κοιλίας): Συνιστάται κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗ

Λόγω της πιθανότητας αθροιστικών ενεργειών, προσοχή και προσεκτική τιτλοποίηση είναι αναγκαία σε ασθενείς που λαμβάνουν «όνομα προϊόντος» ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την καρδιακή συσταλτικότητα και/ή αγωγιμότητα.

- **BENZODIAZEPINES** (μιδαζολάμη, τριαζολάμη): η διλτιαζέμη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης και της τριαζολάμης στο πλάσμα και επιμηκύνει το χρόνο ημιζωής τους.
- **ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ** (μεθυλπρεδνιζολόνη): Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της αγωγής με μεθυλπρεδνιζολόνη. Προσαρμογή της δόσης της μεθυλπρεδνιζολόνης πιθανόν να είναι αναγκαία.
- **ΣΤΑΤΙΝΕΣ**: Η διλτιαζέμη είναι αναστολέας του συστήματος CYP3A4. Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης λόγω στατινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 πιθανώς να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση διλτιαζέμης. Όταν είναι εφικτό, πρέπει να χρησιμοποιείται μια στατίνη που δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4 μαζί με τη διλτιαζέμη, διαφορετικά απαιτείται στενή παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα πιθανής τοξικότητας λόγω της στατίνης.
- **ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΗΣ ΙΜΙΠΡΑΜΙΝΗΣ, ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ**: Κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

2.6. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: Λαμβάνεται από το στόμα.

Δοσολογία: Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς.

Η μέση ημερήσια δόση είναι ένα δισκίο των 60 mg τρεις φορές την ημέρα. Σε βαριές περιπτώσεις στηθάγχης, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 4 ή 6 δισκία την ημέρα, μοιρασμένα σε τέσσερις ή τρεις λήψεις (ανά 2 δισκία).

Στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, η έναρξη της θεραπείας γίνεται με ένα δισκίο των 60 mg δύο φορές την ημέρα. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται στενή παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας. Εάν αυτή μειωθεί κάτω από 50 σφύξεις ανά λεπτό, η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί.

Παιδιά: Η χρήση της διλτιαζέμης δε συνιστάται σε παιδιά.

Το δισκίο δεν πρέπει να μασάται, αλλά να καταπίνεται ολόκληρο με λίγο νερό.

2.7. Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση

Τα κλινικά αποτελέσματα της οξείας υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν εκσεσημασμένη υπόταση μέχρι καταπληξίας, φλεβοκομβική βραδυκαρδία με ή χωρίς κομβικό ρυθμό και διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Η θεραπεία σε νοσοκομειακό περιβάλλον περιλαμβάνει γαστρικές πλύσεις και/ή οσμωτική διούρηση.

Για την αντιμετώπιση των διαταραχών αγωγιμότητας, μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή βηματοδότηση.

Συνιστώμενα αντίδοτα: ατροπίνη, αγγειοσυσπαστικά, ινóτροποι παράγοντες, γλυκαγόνη και γλυκονικό ασβέστιο χορηγούμενο με έγχυση.

2.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η παρακάτω κατάταξη (CIOMS) της συχνότητας εμφάνισης χρησιμοποιείται, όπου εφαρμόζεται: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					Θρομβοπενία
Ψυχιατρικές διαταραχές			Νευρική, αϋπνία		Αλλαγές στη διάθεση (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη			Εξωπυραμιδικό σύνδρομο
Καρδιακές διαταραχές		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός (πιθανόν να είναι 1 ^{ου} , 2 ^{ου} ή 3 ^{ου} βαθμού· πιθανόν να υπάρξει σκελικός αποκλεισμός), αίσθημα παλμών	Βραδυκαρδία		Φλεβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη	Ορθοστατική υπόταση		Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας)
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία	Έμετος, διάρροια	Ξηροστομία	Υπερπλασία των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αύξηση των AST, ALT, LDH, ALP)		Ηπατίτιδα

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ερύθημα		Κνίδωση	Φωτοευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της λειχήνοειδούς κεράτωσης στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος), αγγειονευρωτικό οίδημα, εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης), εφίδρωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, περιστασιακά αποφολιδωτικό ερύθημα με ή χωρίς πυρετό
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα	Αίσθημα κακουχίας			

2.9. Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση

Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο σε τακτά χρονικά διαστήματα και παραλείψετε μία δόση, θα πρέπει να την λάβετε το συντομότερο δυνατό. Εάν εν' τούτοις πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, συνεχίστε κανονικά την αγωγή χωρίς να λάβετε τη δόση που παραλείψατε.
Μη διπλασιάζετε τις δόσεις.

2.10. Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εσωτερική και εξωτερική συσκευασία.
Σε περίπτωση που η ημερομηνία έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

2.11. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

2.12. Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών χρήσης

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δε θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα, μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, γιατί η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια φυλάξτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό χορηγείται με ιατρική συνταγή.

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων: +30 210 77 93 777

2 Β). Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **DILTIAZEM HYDROCHLORIDE**, μορφή **Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 90mg/TAB & 120mg/TAB**, ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1. Όνομα:

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης,
90 mg/δισκίο
Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης,
120 mg/δισκίο

1.2. Σύνθεση

Δραστική ουσία:
Έκδοχα

Διλτιαζέμη υδροχλωρική

1.3. Φαρμακοτεχνική μορφή:

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

1.4. Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία

Κάθε δισκίο «όνομα προϊόντος» παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 90 mg ή 120 mg υδροχλωρικής διλτιαζέμης.

1.5. Περιγραφή – Συσκευασία

1.6. Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστής ασβεστίου

1.7. Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας:

1.8. Παρασκευαστής:

1.9. Συσκευαστής:

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1. Γενικές πληροφορίες

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» 90 mg και 120 mg περιέχει τη δραστική ουσία διλτιαζέμη, έναν ανταγωνιστή ασβεστίου, με αντιστηθαγχικές και αντιϋπερτασικές ιδιότητες.

2.2. Θεραπευτικές ενδείξεις

Στηθάγχη λόγω σπασμού των στεφανιαίων (στηθάγχη τύπου Prinzmetal), στηθάγχη προσπάθειας, ελαφρά έως μέτριας βαρύτητας υπέρταση.

2.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη διλτιαζέμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Σοβαρή βραδυκαρδία (λιγότερο από 40 σφύξεις ανά λεπτό)
- Βαρεία υπόταση
- Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με πνευμονική συμφόρηση
- Συνδυασμός με δαντρολένη σε έγχυση (βλ. παρ. 2.5).

2.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

2.4.1. Γενικά: Απαιτείται συστηματική παρακολούθηση σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, βραδυκαρδία (κίνδυνος επιδείνωσης) ή με 1^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό με ΗΚΓκή διάγνωση (κίνδυνος επιδείνωσης και σπάνια πλήρους αποκλεισμού).

Οι αντενδείξεις και οι προφυλάξεις πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά σε ηλικιωμένους και σε άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και απαιτείται στενή παρακολούθηση, κυρίως της καρδιακής συχνότητας, στην αρχή της θεραπείας.

Αναισθησία: Πριν από γενική αναισθησία, ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής είναι υπό αγωγή με διλτιαζέμη (βλ. παρ. 2.5).

Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, όπως η διλτιαζέμη, είναι πιθανό να σχετίζονται με μεταβολές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης.

Όπως και άλλοι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, η διλτιαζέμη παρουσιάζει ανασταλτική δράση στην κινητικότητα του εντέρου. Επομένως, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο απόφραξης του εντερικού σωλήνα.

Υπολείμματα του δισκίου «όνομα προϊόντος» 90 mg και 120 mg πιθανόν να περάσουν στα κόπρανα του ασθενούς. Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν έχει κάποια κλινική σημασία.

2.4.2. Ηλικιωμένοι: Βλ. παρ. 2.6 και 2.4.1.

2.4.3. *Παιδιά*: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η χρήση της διλτιαζέμης δεν συνιστάται σε παιδιά.

2.4.4. *Κύηση*: Το «όνομα προϊόντος» δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως επίσης σε γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματικό τρόπο αντισύλληψης.

2.4.5. *Θηλασμός*: Το φάρμακο αυτό εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Ο θηλασμός πρέπει να αποφεύγεται όταν λαμβάνεται αυτό το φάρμακο. Εάν η χρήση του «όνομα προϊόντος» κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να καθιερωθεί ένας εναλλακτικός τρόπος σίτισης του βρέφους.

2.4.6. *Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών*: Με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί, δηλ. ζάλη (συχνή), αίσθημα κακουχίας (συχνό), η ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών πιθανόν να επηρεαστεί. Ωστόσο, δεν έχει πραγματοποιηθεί καμιά μελέτη.

2.4.7. *Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα έκδοχα*: Βλ. παρ. 2.3.

2.5. Άλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ

- ΔΑΝΤΡΟΛΕΝΗ (έγχυση): Βλ. παρ. 2.3.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΔΕΝ ΣΥΝΙΣΤΩΝΤΑΙ

- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας)

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΠΡΟΣΟΧΗ

- ΑΛΦΕΝΤΑΝΙΛΗ: Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της κατά τη συγχορήγηση με διλτιαζέμη.
- ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ: Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, καθώς επίσης και η αγγειοδιασταλτικότητα που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές ασβεστίου. Εάν συγχορηγηθούν αναισθητικά που περιέχουν αλογόνα και διλτιαζέμη, η δοσολογία της διλτιαζέμης θα πρέπει να προσαρμόζεται στην αιμοδυναμική ανταπόκριση. Μείωση στο ρυθμό απομάκρυνσης του μυοχαλαρωτικού μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μυοχαλαρωτικό και διλτιαζέμη κατά την αναισθησία. Η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρωδών, κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση της διλτιαζέμης (βλ. παρ. 2.4).
- ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΛΦΑ₁ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ: Η συγχορήγηση διλτιαζέμης με κάποιον ανταγωνιστή των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων πρέπει να γίνεται μόνο με συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.
- ΒΗΤΑ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ: Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να γίνεται μόνο με στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση, ιδίως στην αρχή της θεραπείας.
- ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να γίνεται μόνο κάτω από στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.
- ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗ, ΔΙΓΟΞΙΝΗ: Χρειάζεται προσοχή η συγχορήγηση της με διλτιαζέμη, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και με υψηλές δόσεις χορήγησης.
- ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΙΤΡΩΔΩΝ: Σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου, η συνταγογράφηση παραγώγων νιτρωδών θα πρέπει να γίνεται με προοδευτική αύξηση των δόσεων.
- ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ: Συνιστάται η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης, ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, ο προσδιορισμός των επιπέδων κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία και η ρύθμιση της δόσης της, κατά τη συγχορήγηση και μετά τη διακοπή της.
- ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ: Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα και η προσαρμογή της δόσης, εάν θεωρηθεί απαραίτητο.
- ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ: Αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στην κυκλοφορία.
- ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ Η₂ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ (σιμετιδίνη και ρανιτιδίνη): Οι ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με διλτιαζέμη θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη

διακοπή της αγωγής με αναστολείς H_2 υποδοχέων της ισταμίνης. Προσαρμογή της ημερήσιας δόσης διλτιαζέμης ίσως θεωρηθεί απαραίτητη.

- ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ: Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με ριφαμπικίνη.
- ΛΙΘΙΟ: Κίνδυνος αύξησης της νευροτοξικότητας που προκαλείται από το λίθιο.
- ΒΑΚΛΟΦΕΝΗ: Συνιστάται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της δοσολογίας του αντιυπερτασικού εάν είναι απαραίτητο.
- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία της αριστερής καρδιακής κοιλίας): Συνιστάται κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗ

Λόγω της πιθανότητας αθροιστικών ενεργειών, προσοχή και προσεκτική τιτλοποίηση είναι αναγκαία σε ασθενείς που λαμβάνουν «όνομα προϊόντος» ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την καρδιακή συσταλτικότητα και/ή αγωγιμότητα.

- ΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ (μιδαζολάμη, τριαζολάμη): η διλτιαζέμη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης και της τριαζολάμης στο πλάσμα και επιμηκύνει το χρόνο ημιζωής τους.
- ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ (μεθυλπρεδνιζολόνη): Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της αγωγής με μεθυλπρεδνιζολόνη. Προσαρμογή της δόσης της μεθυλπρεδνιζολόνης πιθανόν να είναι αναγκαία.
- ΣΤΑΤΙΝΕΣ: Η διλτιαζέμη είναι αναστολέας του συστήματος CYP3A4. Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης λόγω στατινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 πιθανώς να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση διλτιαζέμης. Όταν είναι εφικτό, πρέπει να χρησιμοποιείται μια στατίνη που δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4 μαζί με τη διλτιαζέμη, διαφορετικά απαιτείται στενή παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα πιθανής τοξικότητας λόγω της στατίνης.
- ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΗΣ ΙΜΙΠΡΑΜΙΝΗΣ, ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ: Κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

2.6. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: Λαμβάνεται από το στόμα.

Δοσολογία: Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς.

Ελαφρά έως μέτριας βαρύτητας υπέρταση

Η συνήθης δόση έναρξης είναι ένα δισκίο των 90 mg ή των 120 mg δύο φορές την ημέρα. Εφόσον κριθεί απαραίτητο η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί μέχρι 360 mg ημερησίως σε διηρημένες δόσεις.

Στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια αρχικά 120 mg μία φορά την ημέρα, αυξανόμενο εάν κριθεί απαραίτητο σε 90 mg δύο φορές την ημέρα ή το ανώτερο μέχρι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται στενή παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας. Εάν αυτή μειωθεί κάτω από 50 παλμούς ανά λεπτό, η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί.

Στηθάγχη

Η συνήθης δόση έναρξης είναι ένα δισκίο των 90 mg ή των 120 mg δύο φορές την ημέρα. Εφόσον κριθεί απαραίτητο η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί μέχρι 480 mg ημερησίως σε διηρημένες δόσεις. Στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 90 mg και 120 mg δεν είναι κατάλληλα για έναρξη της αγωγής. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να χορηγηθεί ως δόση έναρξης ένα δισκίο των 60 mg δύο φορές την ημέρα, η οποία στη συνέχεια μπορεί να αυξηθεί εάν κριθεί απαραίτητο σε 90 mg δύο φορές την ημέρα ή το ανώτερο μέχρι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται στενή παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας. Εάν αυτή μειωθεί κάτω από 50 σφύξεις ανά λεπτό, η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί.

Παιδιά: Η χρήση της διλτιαζέμης δε συνιστάται σε παιδιά.

Το δισκίο δεν πρέπει να μασάται, αλλά να καταπίνεται ολόκληρο με λίγο νερό.

2.7. Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση

Τα κλινικά αποτελέσματα της οξείας υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν εκσεσημασμένη υπόταση μέχρι καταπληξίας, φλεβοκομβική βραδυκαρδία με ή χωρίς κομβικό ρυθμό και διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Η θεραπεία σε νοσοκομειακό περιβάλλον περιλαμβάνει γαστρικές πλύσεις και/ή οσμωτική διούρηση.

Για την αντιμετώπιση των διαταραχών αγωγιμότητας, μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή βηματοδότηση.

Συνιστώμενα αντίδοτα: ατροπίνη, αγγειοσυσπαστικά, ινóτροποι παράγοντες, γλυκαγόνη και γλυκονικό ασβέστιο χορηγούμενο με έγχυση.

2.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η παρακάτω κατάταξη (CIOMS) της συχνότητας εμφάνισης χρησιμοποιείται, όπου εφαρμόζεται: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					Θρομβοπενία
Ψυχιατρικές διαταραχές			Νευρικότητα, αϋπνία		Αλλαγές στη διάθεση (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη			Εξωπυραμιδικό σύνδρομο
Καρδιακές διαταραχές		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός (πιθανόν να είναι 1 ^{ου} , 2 ^{ου} ή 3 ^{ου} βαθμού· πιθανόν να υπάρξει σκελικός αποκλεισμός), αίσθημα παλμών	Βραδυκαρδία		Φλεβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη	Ορθοστατική υπόταση		Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας)
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία	Έμετος, διάρροια	Ξηροστομία	Υπερπλασία των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αύξηση των AST, ALT, LDH, ALP)		Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ερύθημα		Κνίδωση	Φωτοευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της λειχηνοειδούς κεράτωσης στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος), αγγειονευρωτικό οίδημα, εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης), εφίδρωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, περιστασιακά αποφολιδωτικό ερύθημα με ή χωρίς πυρετό
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					Γυναικομαστία

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα	Αίσθημα κακουχίας			

2.9. Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση

Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο σε τακτά χρονικά διαστήματα και παραλείψατε μία δόση, θα πρέπει να την λάβετε το συντομότερο δυνατό. Εάν εν' τούτοις πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, συνεχίστε κανονικά την αγωγή χωρίς να λάβετε τη δόση που παραλείψατε.

Μη διπλασιάζετε τις δόσεις.

2.10. Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εσωτερική και εξωτερική συσκευασία.
Σε περίπτωση που η ημερομηνία έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

2.11. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

2.12. Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών χρήσης

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, γιατί η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια φυλάξτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό χορηγείται με ιατρική συνταγή.

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων: +30 210 77 93 777

2 Γ). Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **DILTIAZEM HYDROCHLORIDE**, μορφή **Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό 200 mg/CAP & 300mg/CAP** ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1. Όνομα:

Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό
200 mg/καψάκιο
Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό
300 mg/καψάκιο

1.2. Σύνθεση

Δραστική ουσία:
Έκδοχα

Διλτιαζέμη υδροχλωρική

1.3. Φαρμακοτεχνική μορφή:

Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό

1.4. Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία

Κάθε καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 200 mg ή 300 mg υδροχλωρικής διλτιαζέμης (ένα συνδυασμό από σφαιρίδια άμεσης αποδέσμευσης και επικαλυμμένα σφαιρίδια ελεγχόμενης αποδέσμευσης).

1.5. Περιγραφή – Συσκευασία

1.6. Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Ανταγωνιστής ασβεστίου

1.7. Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας:

1.8. Παρασκευαστής

1.9. Συσκευαστής

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1. Γενικές πληροφορίες

Το «**ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**» 200 mg και 300 mg περιέχει τη δραστική ουσία διλτιαζέμη, έναν ανταγωνιστή ασβεστίου, με αντιστηθαγχικές και αντιυπερτασικές ιδιότητες.

2.2. Θεραπευτικές ενδείξεις

- Σταθερή στηθάγχη (στηθάγχη προσπάθειας).
- Ελαφρά έως μέτριας βαρύτητας υπέρταση.

2.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη διλτιαζέμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού (εκτός εάν υπάρχει βηματοδότης σε λειτουργία)
- Σοβαρή βραδυκαρδία (λιγότερο από 40 σφύξεις ανά λεπτό)
- Βαρεία υπόταση
- Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με πνευμονική συμφόρηση
- Συνδυασμός με δαντρολένη σε έγχυση (βλ. παρ. 2.5).

2.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

2.4.1. Γενικά: Απαιτείται συστηματική παρακολούθηση σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, βραδυκαρδία (κίνδυνος επιδείνωσης) ή με 1^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό με ΗΚΓκή διάγνωση (κίνδυνος επιδείνωσης και σπάνια πλήρους αποκλεισμού).

Οι αντενδείξεις και οι προφυλάξεις πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά σε ηλικιωμένους και σε άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και απαιτείται στενή παρακολούθηση, κυρίως καρδιακής συχνότητας, στην αρχή της θεραπείας.

Αναισθησία: Πριν από γενική αναισθησία, ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής είναι υπό αγωγή με διλτιαζέμη (βλ. παρ.2.5).

Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, όπως η διλτιαζέμη, είναι πιθανό να σχετίζονται με μεταβολές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης.

Όπως και άλλοι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, η διλτιαζέμη παρουσιάζει ανασταλτική δράση στην κινητικότητα του εντέρου. Επομένως, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο απόφραξης του εντερικού σωλήνα.

2.4.2. Ηλικιωμένοι: Βλ. παρ. 2.6. και 2.4.1.

2.4.3. Παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η χρήση της διλτιαζέμης δεν συνιστάται σε παιδιά.

2.4.4. Κύηση: Το «όνομα προϊόντος» δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως επίσης σε γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματικό τρόπο αντισύλληψης.

2.4.5. Θηλασμός: Το φάρμακο αυτό εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Ο θηλασμός πρέπει να αποφεύγεται όταν λαμβάνεται αυτό το φάρμακο. Εάν η χρήση του «όνομα προϊόντος» κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να καθιερωθεί ένας εναλλακτικός τρόπος σίτισης του βρέφους.

2.4.6. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών: Με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί, δηλ. ζάλη (συχνή), αίσθημα κακουχίας (συχνό), η ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών πιθανόν να επηρεαστεί. Ωστόσο, δεν έχει πραγματοποιηθεί καμιά μελέτη.

2.4.7. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα έκδοχα: Βλ. παρ. 2.3.

2.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ

- ΔΑΝΤΡΟΛΕΝΗ (έγχυση): Βλ. παρ. 2.3.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΔΕΝ ΣΥΝΙΣΤΩΝΤΑΙ

- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας)

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΠΡΟΣΟΧΗ

- ΑΛΦΕΝΤΑΝΙΛΗ: Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της κατά τη συγχορήγηση με διλτιαζέμη.

- **ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ:** Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, καθώς επίσης και η αγγειοδιασταλτικότητα που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές ασβεστίου. Εάν συγχορηγηθούν αναισθητικά που περιέχουν αλογόνα και διλτιαζέμη, η δοσολογία της διλτιαζέμης θα πρέπει να προσαρμόζεται στην αιμοδυναμική ανταπόκριση. Μείωση στο ρυθμό απομάκρυνσης του μυοχαλαρωτικού μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μυοχαλαρωτικό και διλτιαζέμη κατά την αναισθησία. Η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρωδών, κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση της διλτιαζέμης (βλ. παρ. 2.4).
- **ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΛΦΑ₁ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ:** Η συγχορήγηση διλτιαζέμης με κάποιον ανταγωνιστή των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων πρέπει να γίνεται μόνο με συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.
- **ΒΗΤΑ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ:** Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να γίνεται μόνο με στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση, ιδίως στην αρχή της θεραπείας.
- **ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:** Αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να γίνεται μόνο κάτω από στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.
- **ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗ, ΔΙΓΟΞΙΝΗ:** Χρειάζεται προσοχή η συγχορήγησης της με διλτιαζέμη, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και με υψηλές δόσεις χορήγησης.
- **ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΙΤΡΩΔΩΝ:** Σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου, η συνταγογράφηση παραγώγων νιτρωδών θα πρέπει να γίνεται με προοδευτική αύξηση των δόσεων.
- **ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ:** Συνιστάται η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης, ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, ο προσδιορισμός των επιπέδων κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία και η ρύθμιση της δόσης της, κατά τη συγχορήγηση και μετά τη διακοπή της.
- **ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ:** Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα και η προσαρμογή της δόσης, εάν θεωρηθεί απαραίτητο.
- **ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ:** Αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στην κυκλοφορία.
- **ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ Η₂ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ** (σιμετιδίνη και ρανιτιδίνη): Οι ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με διλτιαζέμη θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της αγωγής με αναστολείς των Η₂ υποδοχέων της ισταμίνης. Προσαρμογή της ημερήσιας δόσης διλτιαζέμης ίσως θεωρηθεί απαραίτητη.
- **ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ:** Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με ριφαμπικίνη.
- **ΛΙΘΙΟ:** Κίνδυνος αύξησης της νευροτοξικότητας που προκαλείται από το λίθιο.
- **ΒΑΚΛΟΦΕΝΗ:** Συνιστάται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της δοσολογίας του αντιυπερτασικού εάν είναι απαραίτητο.
- **ΕΞΜΟΛΟΛΗ** (σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία της αριστερής καρδιακής κοιλίας): Συνιστάται κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗ

Λόγω της πιθανότητας αθροιστικών ενεργειών, προσοχή και προσεκτική τιτλοποίηση είναι αναγκαία σε ασθενείς που λαμβάνουν «όνομα προϊόντος» ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την καρδιακή συσταλτικότητα και/ή αγωγιμότητα.

- **BENZODIAZEPINES** (μιδαζολάμη, τριαζολάμη): η διλτιαζέμη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης και της τριαζολάμης στο πλάσμα και επιμηκύνει το χρόνο ημιζωής τους.
- **ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ** (μεθυλπρεδνιζολόνη): Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της αγωγής με μεθυλπρεδνιζολόνη. Προσαρμογή της δόσης της μεθυλπρεδνιζολόνης πιθανόν να είναι αναγκαία.
- **ΣΤΑΤΙΝΕΣ:** Η διλτιαζέμη είναι αναστολέας του συστήματος CYP3A4. Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης λόγω στατινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 πιθανώς να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση διλτιαζέμης. Όταν είναι εφικτό, πρέπει να χρησιμοποιείται μια στατίνη που δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4 μαζί με τη διλτιαζέμη, διαφορετικά απαιτείται στενή παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα πιθανής τοξικότητας λόγω της στατίνης.
- **ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΗΣ ΙΜΙΠΡΑΜΙΝΗΣ, ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ:**
Κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

2.6. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: Λαμβάνεται από το στόμα.

Δοσολογία: Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς.

Η συνιστώμενη αρχική δόση για ενήλικες είναι ένα καψάκιο «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» των 200 mg ημερησίως. Η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί σε καψάκιο των 300 mg ημερησίως, σύμφωνα με τη θεραπευτική ανταπόκριση και την ασφάλεια.

Στην περίπτωση των ηλικιωμένων ασθενών και ασθενών που πάσχουν από νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, η αρχική δόση πρέπει να είναι ένα καψάκιο των 200 mg ημερησίως. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται στενή παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας. Εάν αυτή μειωθεί κάτω από 50 σφύξεις ανά λεπτό, η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί.

Παιδιά: Η χρήση της διλτιαζέμης δε συνιστάται σε παιδιά.

Ο χρόνος λήψης της δόσης δεν έχει σημασία, αλλά πρέπει να παραμένει σταθερός στο συγκεκριμένο ασθενή.

Το καψάκιο δεν πρέπει να μασάται, αλλά να καταπίνεται ολόκληρο.

2.7. Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση

Τα κλινικά αποτελέσματα της οξείας υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν εκσεσημασμένη υπόταση μέχρι καταπληξίας, φλεβοκομβική βραδυκαρδία με ή χωρίς κομβικό ρυθμό και διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Η θεραπεία σε νοσοκομειακό περιβάλλον περιλαμβάνει γαστρικές πλύσεις και/ή οσμωτική διούρηση.

Για την αντιμετώπιση των διαταραχών αγωγιμότητας, μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή βηματοδότηση.

Συνιστώμενα αντίδοτα: ατροπίνη, αγγειοσυσπαστικά, ινóτροποι παράγοντες, γλυκαγόνη και γλυκονικό ασβέστιο χορηγούμενο με έγχυση.

2.8. Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση

Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο σε τακτά χρονικά διαστήματα και παραλείψατε μία δόση, θα πρέπει να την λάβετε το συντομότερο δυνατό. Εάν εν' τούτοις πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, συνεχίστε κανονικά την αγωγή χωρίς να λάβετε τη δόση που παραλείψατε.

Μη διπλασιάζετε τις δόσεις.

2.9. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η παρακάτω κατάταξη (CIOMS) της συχνότητας εμφάνισης χρησιμοποιείται, όπου εφαρμόζεται: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
--	-------------	--------	------------	---------	------------

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					Θρομβοπενία
Ψυχιατρικές διαταραχές			Νευρική, αϋπνία		Αλλαγές στη διάθεση (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη			Εξωπυραμидικό σύνδρομο
Καρδιακές διαταραχές		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός (πιθανόν να είναι 1 ^{ου} , 2 ^{ου} ή 3 ^{ου} βαθμού· πιθανόν να υπάρξει σκελικός αποκλεισμός), αίσθημα παλμών	Βραδυκαρδία		Φλεβοκομβοκοιλιακός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη	Ορθοστατική υπόταση		Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας)
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία	Έμετος, διάρροια	Ξηροστομία	Υπερπλασία των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αύξηση των AST, ALT, LDH, ALP)		Ηπατίτιδα

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ερύθημα		Κνίδωση	Φωτοευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της λειχηνοειδούς κεράτωσης στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος), αγγειονευρωτικό οίδημα, εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης), εφίδρωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, περιστασιακά αποφολιδωτικό ερύθημα με ή χωρίς πυρετό
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα	Αίσθημα κακουχίας			

2.10. Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εσωτερική και εξωτερική συσκευασία.
Σε περίπτωση που η ημερομηνία έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

2.11. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

2.12. Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών χρήσης

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα, μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, γιατί η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια φυλάξτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό χορηγείται με ιατρική συνταγή.

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων: +30 210 77 93 777

2 Δ). Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **DILTIAZEM HYDROCHLORIDE**, μορφή **Κόνις για διάλυμα προς έγχυση 100mg/VIAL** ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1. Όνομα: **Κόνις για διάλυμα προς έγχυση, 100 mg/VIAL**

1.2. Σύνθεση

Δραστική ουσία:
Έκδοχα:

Διλτιαζέμη υδροχλωρική

1.3. Φαρμακοτεχνική μορφή:

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

1.4. Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:

Κάθε φιαλίδιο «όνομα προϊόντος» περιέχει 100 mg υδροχλωρικής διλτιαζέμης.

1.5. Περιγραφή - Συσκευασία:

1.6. Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστής ασβεστίου.

1.7. Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας:

1.8. Παρασκευαστής:

1.9. Συσκευαστής:

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1. Γενικές πληροφορίες

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» περιέχει τη δραστική ουσία διλτιαζέμη, έναν ανταγωνιστή ασβεστίου, με αντιστηθαγχικές και αντιϋπερτασικές ιδιότητες.

2.2. Θεραπευτικές ενδείξεις

1. Παροξυσμική υπερκοιλιακή (κομβική) ταχυκαρδία που δεν οφείλεται σε ύπαρξη παραπληρωματικού δεματίου.
2. Μαρμαρυγή ή πτερυγισμός των κόλπων που δεν οφείλεται σε ύπαρξη παραπληρωματικού δεματίου.

2.3. Αντενδείξεις

- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου σε ασθενείς χωρίς βηματοδότη
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού σε ασθενείς χωρίς βηματοδότη
- Ασθενείς με παραπληρωματικό δεμάτιο (σύνδρομο Wolf-Parkinson-White ή σύνδρομο βραχέως PR) που αναπτύσσουν κολπική μαρμαρυγή ή κολπικό πτερυγισμό δεν θα πρέπει να λαμβάνουν διλτιαζέμη ενδοφλεβίως.
- Βαρεία υπόταση
- Σοβαρή βραδυκαρδία (λιγότερο από 40 σφύξεις ανά λεπτό)
- Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια με πνευμονική συμφόρηση
- Συνδυασμός με δαντρολένη σε έγχυση (βλ. παρ. 2.5).
- Υπερευαισθησία στη διλτιαζέμη

2.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

2.4.1. Γενικά:

Απαιτείται συστηματική παρακολούθηση σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, βραδυκαρδία (κίνδυνος επιδείνωσης) ή με 1^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό επιβεβαιωμένου ΗΚΓικά (κίνδυνος επιδείνωσης και σπάνια πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού).

Αναισθησία: Σε περιπτώσεις γενικής αναισθησίας, ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής είναι υπό αγωγή με διλτιαζέμη. Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, καθώς επίσης και η αγγειοδιαστολή που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, λόγω της υποτασικής δράσης της διλτιαζέμης, η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρωδών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παρ. 2.5).

Η ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να γίνεται μόνο από γιατρό και με συνεχή κλινική και ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση του ασθενούς.

Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, όπως η διλτιαζέμη, είναι πιθανό να σχετίζονται με μεταβολές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης. Όπως και άλλοι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, η διλτιαζέμη παρουσιάζει ανασταλτική δράση στην κινητικότητα του εντέρου. Επομένως, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο απόφραξης του εντερικού σωλήνα.

2.4.2. Ηλικιωμένοι και ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της ενέσιμης διλτιαζέμης σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Όμως, τα επίπεδα διλτιαζέμης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια μετά από χορήγηση από το στόμα.

2.4.3. *Παιδιά*: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει καθιερωθεί. Επομένως, η χρήση της διλτιαζέμης δεν συνιστάται σε παιδιά.

2.4.4. *Κύηση*: Το «όνομα προϊόντος» δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως επίσης σε γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματικό τρόπο αντισύλληψης.

2.4.5. *Θηλασμός*: Το φάρμακο αυτό εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Ο θηλασμός πρέπει να αποφεύγεται όταν λαμβάνεται αυτό το φάρμακο. Εάν η χρήση του «όνομα προϊόντος» κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να καθιερωθεί ένας εναλλακτικός τρόπος σίτισης του βρέφους.

2.4.6. *Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών*: Με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί, δηλ. ζάλη (συχνή), αίσθημα κακουχίας (συχνό), η ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών πιθανόν να επηρεαστεί. Ωστόσο, δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία μελέτη.

2.4.7. *Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα έκδοχα*: Καμία.

2.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΝΤΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ

- ΔΑΝΤΡΟΛΕΝΗ (έγχυση): Βλ. παρ. 2.3.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΔΕΝ ΣΥΝΙΣΤΩΝΤΑΙ

- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας)

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΠΡΟΣΟΧΗ

- ΑΛΦΕΝΤΑΝΙΛΗ: Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της κατά τη συγχορήγηση με διλτιαζέμη.
- ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ: Η καταστολή της καρδιακής συσταλτικότητας, αγωγιμότητας και αυτοματισμού, καθώς επίσης και η αγγειοδιασταλτικότητα που συνδέεται με τα αναισθητικά μπορούν να ενισχυθούν από τους αποκλειστές ασβεστίου. Εάν συγχορηγηθούν αναισθητικά που περιέχουν αλογόνα και διλτιαζέμη, η δοσολογία της διλτιαζέμης θα πρέπει να προσαρμόζεται στην αιμοδυναμική ανταπόκριση. Μείωση στο ρυθμό απομάκρυνσης του μυοχαλαρωτικού μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μυοχαλαρωτικό και διλτιαζέμη κατά την αναισθησία. Η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρωδών, κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση της διλτιαζέμης (βλ. παρ. 2.4).
- ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΛΦΑ₁ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ: Η συγχορήγηση διλτιαζέμης με κάποιον ανταγωνιστή των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων πρέπει να γίνεται μόνο με συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.
- ΒΗΤΑ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ: Η ενδοφλέβια διλτιαζέμη χορηγούμενη σε ασθενείς υπό αγωγή με β-αποκλειστές μπορεί να προκαλέσει διαταραχές αγωγιμότητας.
- ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Επειδή η διλτιαζέμη έχει αντιαρρυθμικές ιδιότητες, η ταυτόχρονη χορήγησή της με άλλα αντιαρρυθμικά δεν συνιστάται λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών στην καρδιά που προέρχονται από αθροιστικά φαινόμενα. Αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να γίνεται μόνο κάτω από στενή κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.
- ΑΝΤΙ-ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Η διλτιαζέμη μπορεί να ενισχύσει τη δράση των αντι-υπερτασικών παραγόντων, ιδιαίτερα των α₁ ανταγωνιστών. Επομένως, θα πρέπει να γίνεται στενή παρακολούθηση της πίεσης όταν η διλτιαζέμη συγχορηγείται με κάποιον α₁ ανταγωνιστή.
- ΔΑΚΤΥΛΙΤΙΔΑ: Η ηλεκτροφυσιολογική δράση της διλτιαζέμης στο φλεβόκομβο και στον κολποκοιλιακό κόμβο αυξάνει τη δράση της δακτυλιτίδας.
- ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗ, ΔΙΓΟΞΙΝΗ: Χρειάζεται προσοχή η συγχορήγησης της με διλτιαζέμη, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και με υψηλές δόσεις χορήγησης.
- ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΙΤΡΩΔΩΝ: Σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου, η συνταγογράφηση παραγώγων νιτρωδών θα πρέπει να γίνεται με προοδευτική αύξηση των δόσεων.
- ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ: Συνιστάται η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης, ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, ο προσδιορισμός των επιπέδων κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία και η ρύθμιση της δόσης της, κατά τη συγχορήγηση και μετά τη διακοπή της.

- ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ: Συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα και η προσαρμογή της δόσης, εάν θεωρηθεί απαραίτητο.
- ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ H_2 ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ (σιμετιδίνη και ρανιτιδίνη): Οι ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με διλτιαζέμη θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της αγωγής με αναστολείς των H_2 υποδοχέων της ισταμίνης. Προσαρμογή της ημερήσιας δόσης διλτιαζέμης ίσως θεωρηθεί απαραίτητη.
- ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ: Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με ριφαμπικίνη.
- ΛΙΘΙΟ: Κίνδυνος αύξησης της νευροτοξικότητας που προκαλείται από το λίθιο.
- ΒΑΚΛΟΦΕΝΗ: Συνιστάται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της δοσολογίας του αντιυπερτασικού εάν είναι απαραίτητο.
- ΕΣΜΟΛΟΛΗ (σε ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία της αριστερής καρδιακής κοιλίας): διαταραχές του ρυθμού (σημαντική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός), διαταραχές φλεβοκόμβου και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανεπάρκεια (συνεργιστική δράση). Συνιστάται κλινική και ΗΚΓκή παρακολούθηση.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗ

Λόγω της πιθανότητας αθροιστικών ενεργειών, προσοχή και προσεκτική τιτλοποίηση είναι αναγκαία σε ασθενείς που λαμβάνουν «όνομα προϊόντος» ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την καρδιακή συσταλτικότητα και/ή αγωγιμότητα.

- ΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ (μιδαζολάμη, τριαζολάμη): Η διλτιαζέμη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης και της τριαζολάμης στο πλάσμα και επιμηκύνει το χρόνο ημιζωής τους.
- ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ (μεθυλπρεδνιζολόνη): Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της αγωγής με μεθυλπρεδνιζολόνη. Προσαρμογή της δόσης της μεθυλπρεδνιζολόνης πιθανόν να είναι αναγκαία.
- ΣΤΑΤΙΝΕΣ: Η διλτιαζέμη είναι αναστολέας του συστήματος CYP3A4. Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης λόγω στατινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 πιθανώς να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση διλτιαζέμης. Όταν είναι εφικτό, πρέπει να χρησιμοποιείται μια στατίνη που δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4 μαζί με τη διλτιαζέμη, διαφορετικά απαιτείται στενή παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα πιθανής τοξικότητας λόγω της στατίνης.
- ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΗΣ ΙΜΙΠΡΑΜΙΝΗΣ, ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ: Κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

2.6. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης: Ενδοφλέβια στάγδην έγχυση.

Δοσολογία: Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς.

Υπερκοιλιακές αρρυθμίες: 0,25 - 0,30 mg/kg με απ' ευθείας ενδοφλέβια ένεση, αργά, πάνω από 2 λεπτά. Εάν η ανταπόκριση δεν είναι η αναμενόμενη, μία δεύτερη δόση μπορεί να χορηγηθεί μετά από 15 λεπτά. Η δεύτερη δόση με ενέσιμο «όνομα προϊόντος» πρέπει να είναι 0,35 mg/kg βάρους σώματος χορηγούμενο πάνω από 2 λεπτά. Οι επόμενες δόσεις εξατομικεύονται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Ορισμένοι ασθενείς πιθανόν να ανταποκριθούν σε μία αρχική δόση 0,15 mg/kg αν και η διάρκεια της δράσης πιθανόν να είναι μικρότερη.

Για τη συνεχή μείωση του καρδιακού ρυθμού (μέχρι τις 24 ώρες) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή/ κολπικό πτερυγισμό, μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια έγχυση ενέσιμου «όνομα προϊόντος» αμέσως μετά την πρώτη δόση και τη μείωση του καρδιακού ρυθμού. Ο συνιστώμενος αρχικός ρυθμός έγχυσης του ενέσιμου «όνομα προϊόντος» είναι 10 mg/ώρα· ο ρυθμός δυνατόν να αυξηθεί από 5 mg/ώρα έως 15 mg/ώρα, εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση του καρδιακού ρυθμού. Η έγχυση μπορεί να διατηρηθεί μέχρι 24 ώρες.

Το ενέσιμο «όνομα προϊόντος» παρουσιάζει δοσοεξαρτώμενη, μη-γραμμική φαρμακοκινητική κατά τη διάρκεια συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης. Διάρκεια έγχυσης μεγαλύτερη των 24 ωρών και ρυθμοί

έγχυσης μεγαλύτεροι των 15 mg/ώρα δεν έχουν μελετηθεί. Επομένως, διάρκεια έγχυσης που υπερβαίνει τις 24 ώρες και ρυθμοί έγχυσης μεγαλύτεροι των 15 mg/ώρα δεν συνιστώνται.

Μετάβαση σε άλλη αντιαρρυθμική θεραπεία: Η εμπειρία στη χρήση αντιαρρυθμικών παραγόντων μετά τη χρήση ενέσιμου «όνομα προϊόντος» είναι περιορισμένη. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η θεραπεία με αντιαρρυθμικούς παράγοντες για τη διατήρηση του μειωμένου καρδιακού ρυθμού στην κολπική μαρμαρυγή/ κολπικό πτερυγισμό ή στην προφύλαξη από παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία άρχισε, γενικά μέσα σε 3 ώρες από τη χορήγηση του ενέσιμου «όνομα προϊόντος».

Παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η χρήση της διλτιαζέμης δεν συνιστάται σε παιδιά.

2.7. Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση

Τα κλινικά αποτελέσματα της οξείας υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν εκσεσημασμένη υπόταση μέχρι καταπληξίας, φλεβοκομβική βραδυκαρδία με ή χωρίς κομβικό ρυθμό και διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Η θεραπεία σε νοσοκομειακό περιβάλλον περιλαμβάνει γαστρικές πλύσεις και/ή οσμωτική διούρηση.

Για την αντιμετώπιση των διαταραχών αγωγιμότητας, μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή βηματοδότηση.

Συνιστώμενα αντίδοτα: ατροπίνη, αγγειοσυσπαστικά, ινóτροποι παράγοντες, γλυκαγόνη και γλυκονικό ασβέστιο χορηγούμενο με έγχυση.

2.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η παρακάτω κατάταξη (CIOMS) της συχνότητας εμφάνισης χρησιμοποιείται, όπου εφαρμόζεται: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					Θρομβοπενία
Ψυχιατρικές διαταραχές			Νευρική, αϋπνία		Αλλαγές στη διάθεση (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη			Εξωπυραμιδικό σύνδρομο

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός (πιθανόν να είναι 1 ^{ου} , 2 ^{ου} ή 3 ^{ου} βαθμού· πιθανόν να υπάρξει σκελικός αποκλεισμός), αίσθημα παλμών	Βραδυκαρδία		Φλεβοκομβο-κολπικός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη	Ορθοστατική υπόταση		Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας)
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία	Έμετος, διάρροια	Ξηροστομία	Υπερπλασία των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αύξηση των AST, ALT, LDH, ALP)		Ηπατίτιδα

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ερύθημα		Κνίδωση	Φωτοευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της λειχηνοειδούς κεράτωσης στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος), αγγειονευρωτικό οίδημα, εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης), εφίδρωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση, περιστασιακά αποφολιδωτικό ερύθημα με ή χωρίς πυρετό
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα	Αίσθημα κακουχίας			

2.9. Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση

Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο σε τακτά χρονικά διαστήματα και παραλείψατε μία δόση, θα πρέπει να την λάβετε το συντομότερο δυνατό. Εάν εν' τούτοις πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, συνεχίστε κανονικά την αγωγή χωρίς να λάβετε τη δόση που παραλείψατε. *Μη διπλασιάζετε τις δόσεις.*

2.10. Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία.

Σε περίπτωση που η ημερομηνία έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

2.11. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

2.12. Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών χρήσης

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δε θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα, μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, γιατί η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια φυλάξτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό προορίζεται μόνο για Νοσοκομειακή χρήση.

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων: +30 210 77 93 777

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ 12028/09/01-03-2010.

Κοινοποίηση:

1. ΕΤ.: SANOFI-AVENTIS ΑΕΒΕ
ΛΕΩΦ.ΣΥΓΓΡΟΥ 348,ΚΤΙΡΙΟ Α',
176 74 ΚΑΛΛΙΘΕΑ ΑΤΤΙΚΗΣ

Η ΑΝΑΠΛ. ΠΡΟΙΣΤΑΜΕΝΗ Δ.ΔΥΕΠ
ANNA ΚΑΤΣΙΦΗ

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Γενική Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας
Δ/ση Φαρμάκων και Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας

Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)

4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
5. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
6. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
7. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
8. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
9. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
10. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
11. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί
12. ΣΦΕΕ
Λεωφ.Κηφισίας 280 & Αργινίου 3
152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα
13. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
14. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
15. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
16. ΟΑΕΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
104 31 ΑΘΗΝΑ
17. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
2. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
3. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου

Θ.Μ.02/2012