

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dilzem 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 60 mg diltiatseemihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 60 mg:n tabletti sisältää laktoosia 67,4 mg (monohydraattina) ja sakkaroosia n. 0,5 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai melkein valkoinen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, mitat: 5 x 10 mm, jakouurre molemmilla puolilla, toisella puolella koodi DL 60.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Angina pectoris
- Prinzmetalin angina
- Hypertonia arterialis
- Kammiovasteen harventaminen eteisvärinässä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Dilzemin annostelu on yksilöllinen. Keskimääräinen tarvittava annos on 180–240 mg päivässä. 480 mg:n vuorokausiannosta on vielä käytetty turvallisesti.

1 tabletti 3–4 kertaa päivässä. Aloitusannos yleensä 60 mg 3–4 kertaa päivässä. Vasteen mukaan annosta voidaan nostaa 120 mg:aan asti 3 kertaa päivässä.

Iäkkäillä tai maksatautia sairastavilla hoito tulee aloittaa pienemmillä annoksilla: 30 mg (½ tablettia) 3–4 kertaa päivässä.

##### Antotapa

Lääkkeet otetaan suun kautta.

##### *Pediatriset potilaat*

Hoitokokemukset lapsilla puuttuvat.

### 4.3 Vasta-aiheet

- II tai III asteen AV-katkos tai sick sinus -syndrooma ilman toimivaa tahdistinta
- Vaikea bradykardia (< 40 lyöntiä/min)
- WPW-syndrooma
- Kompensoimaton sydämen vajaatoiminta, tuore komplisoitunut sydäninfarkti, kardiogeeninen shokki sekä digitalis-intoksikaatio
- Sydämen vasemman kammion vajaatoiminta, johon liittyy keuhkokongestio
- Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine < 90 mmHg)
- Tiedetty yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Raskaus tai imetys (ks. kohta 4.6)
- Samanaikainen käyttö dantroleeni-infusion kanssa (ks. kohta 4.5)
- Samanaikainen käyttö ivabradiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Diltiatseemia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vasemman kammion vajaatoiminta, bradykardia, I asteen AV-katkos EKG:ssä tai aorttastenoosi. Varovaisuutta on noudatettava myös jos diltiatseemia käytetään samanaikaisesti beetasalpaajien tai muiden AV-johtumista tai sydämen supistumiskykyä heikentävien lääkeaineiden kanssa (ks. myös kohta 4.5).

Anestesia-ainetta on informoitava diltiatseemin käytöstä, sillä kalsiumsalpaajat saattavat potentoida anestesia-aineiden aiheuttamia vaikutuksia sydämen impulssimuodostukseen, konduktioon ja kontraktiiliteettiin sekä verisuonten tonukseen.

Diltiatseemin plasmapitoisuus voi nousta iäkkäillä ja maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Käyttöön liittyvät vasta-aiheet ja varoitukset tulisi ottaa huomioon ja potilaita (etenkin sydämen sykenopeutta) tulisi seurata tarkasti hoidon alkuvaiheessa.

Diltiatseemilla on esiintynyt porfyrogeenisia ominaisuuksia eläin- ja *in vitro* -kokeissa, joten akuuttia porfyriaa sairastavien potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta.

Kalsiuminestäjät, kuten diltiatseemi, voivat aiheuttaa mielialan muutoksia, kuten masennusta.

Kalsiuminestäjät saattavat laskea miehen hedelmällisyyttä, mikä tulee ottaa huomioon, jos kalsiuminestäjää käytävällä miehellä todetaan selittämätön lapsettomuus. Vaikutus on palautuva ja korjaantuu täysin lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Diltiatseemilla, kuten muillakin kalsiuminestäjillä, on suoliston motiiliteettia estävä vaikutus. Tämän vuoksi sitä tulisi käyttää varoen potilaille, joilla on suolitukoksen riski. Pitkittynyttä tai kroonista ripulia (esim. *colitis ulcerosa* tai mb. Crohn) sairastavilla potilailla, joilla ”passage” on nopeutunut, diltiatseemin imeytyminen saattaa heikentää.

Yksi Dilzem 60 mg tabletti sisältää apuaineina laktoosia 67,4 mg ja sakkaroosia 0,5 mg. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos, sakkaroosi-isomaltasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

*Yhteiskäyttö vasta-aiheista:*

Dantroleeni (infusio): Letaalia kammiovärinä on havaittu eläimillä dantroleenin ja suonensisäisen verapamiilin samanaikaisen käytön yhteydessä. Täten kalsiuminestäjän ja dantroleenin yhdistelmä voi olla vaarallinen (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen käyttö ivabradiinin kanssa on vasta-aiheista, koska diltiatseemi lisää ivabradiinin sykeä laskevaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

*Varovaisuutta tulee noudattaa seuraavien lääkeaineiden yhteiskäytössä:*

**Litium:** Litiumin neurotoksisuutta voi esiintyä samanaikaisessa käytössä diltiatseemin kanssa, joten seerumin litiumpitoisuutta on seurattava.

**Nitraatit:** Hypotensiivinen vaikutus voimistuu ja heikotusta voi esiintyä (additiivinen vasodilatoiva vaikutus). Nitraattien käyttö tulisi aloittaa vähitellen suurentuvilla annoksilla kalsiuminestäjä -hoitoa saaville.

**Teofylliini:** Nostaa teofylliinin plasmapitoisuutta.

**Alfa-antagonistit:** Verenpainetta alentava teho voimistuu. Samanaikainen hoito alfa-antagonistien kanssa voi aiheuttaa tai pahentaa hypotensiota. Diltiatseemin ja alfa-antagonistien yhtäaikaista käyttöä tulisi harkita ainoastaan, jos tarkka verenpaineen seuraaminen on mahdollista.

**Amiodaroni, digoksiini:** Bradykardian riski kasvaa. Lisääntynyt AV-johtumista lamaava vaikutus. Varovaisuutta tulisi noudattaa diltiatseemin samanaikaisen käytön aikana, etenkin iäkkäillä potilailla ja käytettäessä suuria annoksia.

**Beetasalpaajat:** Rytmihäiriöiden (bradykardia, sinus pysähdys), sinoatriaalistien ja AV-johtumishäiriöiden sekä sydämen vajaatoiminnan (synergistinen vaikutus) riski kasvaa. Tätä yhdistelmää tulee käyttää ainoastaan tarkkaa kliinistä ja EKG -seuranta noudattaen, etenkin hoidon aloitusvaiheessa.

**Rytmihäiriölääkkeet:** Diltiatseemin antiarhythmisten vaikutusten takia muiden rytmihäiriölääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella (sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten riski suurenee). Tämä yhdistelmä tulee aloittaa ainoastaan tarkkaa kliinistä ja EKG-seuranta noudattaen.

**Karbamatsepiini:** Nostaa karbamatsepiinin plasmapitoisuutta. Karbamatsepiinin plasmapitoisuuksia tulisi seurata ja annosta tulisi muuttaa tarvittaessa. Karbamatsepiini voi alentaa diltiatseemin plasmapitoisuutta.

**Rifampisiini:** Diltiatseemin plasmapitoisuus voi laskea rifampisiinihoidon aloitusvaiheessa. Potilaita tulisi seurata tarkasti rifampisiinihoidon aloitus- ja lopetusvaiheessa.

**H<sub>2</sub>-salpaajat (ranitidiini):** Nostaa diltiatseemin plasmapitoisuutta. Diltiatseemia käyttäviä potilaita tulisi seurata tarkasti, H<sub>2</sub>-salpaajahoidon aloitus- ja lopetusvaiheessa. Diltiatseemin annostuksen muutokset voivat olla tarpeellisia.

**Siklosporiini:** Siklosporiinin plasmapitoisuuden nousu. On suositeltavaa, että siklosporiinin annosta pienennetään, munuaistoimintoja seurataan ja siklosporiinin plasmapitoisuuksia seurataan, ja annoksia muutetaan tarvittaessa yhdistelmähoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.

**Anestesia-aineet:** Diltiatseemi saattaa lisätä halotaanin ja isofluraanin sydäntä lamaavaa vaikutusta.

*Yhteiskäytössä huomioitava:*

Diltiatseemin additiivisista ominaisuuksista johtuen muita sydämen supistuskäyttöön tai johtumiseen vaikuttavia lääkkeitä tulisi käyttää varoen diltiatseemihoitoa käyttäville potilaille. Myös muiden antihypertensiivisten lääkkeiden teho voi lisääntyä diltiatseemin vaikutuksesta.

Diltiatseemi metaboloituu sytokromi CYP3A4-entsyymillä välityksellä. Diltiatseemin plasmapitoisuuden on raportoitu nousseen kohtalaisesti (vähemmän kuin kaksinkertaisesti) käytettäessä samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin kanssa. Diltiatseemi estää sytokromi

CYP3A4-entsyymin katalysoimaa lääkeainemetaboliala sekä estää P-glykoproteiinia. Muiden CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (kuten esimerkiksi makrolidien, fenytoiinin, buspironin, nifedipiinin, sirolimuusin, takrolimuusin, alfentaniilin, sisapridin ja HIV-proteaasi-inhibiittoreiden) samanaikainen käyttö voi nostaa toisen lääkeaineen plasmapitoisuutta. Diltiatseemin ja CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi laskea diltiatseemin plasmapitoisuutta.

Bentsodiatsepiinit (midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami): Diltiatseemi nostaa merkittävästi midatsolaamin ja triatsolaamin plasmapitoisuuksia sekä pidentää niiden puoliintumisaikaa. CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvia lyhytvaikutteisia bentsodiatsepiinejä tulisi käyttää varoen potilaille, joilla on käytössä diltiatseemi. Diltiatseemi voi voimistaa myös alpratsolaamin vaikutusta.

Kortikosteroidit (metyyliprednisoloni): Metyyliprednisolonin metabolian (CYP3A4) ja P-glykoproteiinin estäminen. Metyyliprednisolonin aloittavia potilaita tulisi seurata huolellisesti ja annosmuutokset ovat mahdollisia.

Statiinit: Diltiatseemi on CYP3A4:n estäjä ja sen on huomattu nostavan merkittävästi joidenkin statiinien (kuten simvastatiinin, lovastatiinin, atorvastatiinin) hyötyosuutta (AUC). Myopatian ja raskauden riski kasvaa käytettäessä diltiatseemia samanaikaisesti CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien statiinien kanssa. Mikäli mahdollista diltiatseemia käyttävillä potilailla tulisi käyttää statiineja, jotka eivät metaboloitu CYP3A4:n kautta tai oireita ja merkkejä mahdollisesta statiini-toksisuudesta tulisi seurata huolellisesti.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

On vain vähän tietoja diltiatseemin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntynyttä sikiökuolleisuutta ja epämuodostumafrekvenssin kasvua. Dilzemien käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

##### Imetys

Diltiatseemi erittyy hyvin ihmisen rintamaitoon, joten Dilzemia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Mikäli diltiatseemin käyttö on välttämätöntä, rintaruokinta on lopetettava Dilzem-hoidon ajaksi.

##### Hedelmällisyys

Kalsiuminestäjät saattavat laskea miehen hedelmällisyyttä, mikä tulee ottaa huomioon, jos kalsiuminestäjää käyttävällä miehellä todetaan selittämätön lapsettomuus. Vaikutus on palautuva ja korjaantuu täysin lääkityksen lopettamisen jälkeen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Aivan hoidon alussa voi lääkityksestä johtuen esiintyä huimausta etenkin istualta tai makuulta noustessa. Tässä vaiheessa moottoriajoneuvon kuljettamista ja muita tarkkuutta vaativia tehtäviä onkin syytä välttää. Hoidon myöhemmässä vaiheessa, hyvän hoitotasapainon vallitessa diltiatseemin ei tiedetä heikentävän suorituskykyä liikenteessä tai työssä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksien yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				Leukopenia	Trombosytopenia

Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Painon nousu, anoreksia	
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus, unettomuus		Mielialan muutokset (masennus)
Hermosto		Päänsärky, huimaus		Haju- tai makuhäiriö	Ekstrapyramidaalinen syndrooma
Sydän		AV-katkos (voi olla I, II tai III asteen, haarakatkosta voi esiintyä), palpitaatiot	Bradykardia	Sinuspysähdys, angina pectoris-oireiston paheneminen	Sinoatriaalinen katkos, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Kasvojen punoitus	Ortostaattinen hypotensio		Vaskuliitti (mukaan lukien leukosytoklastinen vaskuliitti)
Ruoansulatus-elimistö		Pahoinvointi, ummetus, dyspepsia, vatsakivut	Oksentelu, ripuli	Suun tai kurkun kuivuus	Ienhyperplasia
Maksa ja sappi			Maksaentsyymien nousu (ASAT, ALAT, LDH, AFOS)		Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus		Eryteema, kutina		Urtikaria, <i>lupus erythematosus</i>	Valoherkkyys (mukaan lukien lichenoidi keratoosi auringolle altistuneella ihoalueella), angioedeema, ihottuma, erythema multiforme (mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi), hikoilu, eksofoliativinen dermatiitti, akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP), hilseilevä ihottuma, johon voi liittyä kuumetta
Munuaiset ja virtsatiet				Polyuria	
Sukupuolielimet ja rinnat					Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen edeema	Huonovointisuus			

Yksittäisraportteina on kuvattu granulomatoottista hepatiittia, munuaisten äkillistä vajaatoimintaa, sekä paralyyttistä ileusta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Diltiatseemiannos 0,9–1,8 g on aiheuttanut aikuisilla kohtalaisen tai vaikean myrkytystilan. Vanhuksella 2,6 g ja aikuisella 5,9 g diltiatseemia on aiheuttanut vakavan myrkytyksen ja aikuisella 10,8 g erittäin vakavan myrkytyksen. Myrkytysoireet ovat alkaneet 8 tunnin sisällä lääkeannoksen nauttimisesta. Yliannos voi aiheuttaa voimakkaan hypotension, joka voi johtaa kollapsiin; sinusbradykardiaa, johon saattaa liittyä isorytmisen dissosiaatio, AV-johtumishäiriöitä ja munuaisten vajaatoimintaa. Oireina voi esiintyä myös väsymystä, ärtymystä, uneliaisuutta, hypotermiaa, hyperglykemiaa ja pahoinvointia.

Spesifistä antidoottia diltiatseemille ei ole. Hoito riippuu lääkkeen antomäärästä ja -ajasta sekä esiintyvistä oireista ja niiden vaikeusasteista. Lääkkeen imeytymistä pyritään estämään esim. maha- tai suolihuuhtelulla ja lääkehiilellä. Hengitystä, hemodynaamiikkaa sekä neste-, elektrolyytti ja happo-emästatasapainoa tulee seurata. Verenpaineenlaskua on hoidettu i.v. dopamiinilla tai kalsiumkloridilla, bradykardiaa ja vaikeaa AV-katkosta atropiinilla tai tahdistimella. Myös glukagonia, inotropisia aineita ja vasopressoreita voidaan käyttää tarvittaessa. Muuten oireenmukainen hoito.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumkanavan salpaajat, bentsotiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: C08DB01.

Diltiatseemi on bentsotiatsepiinijohdos, joka salpaa tehokkaasti sileän lihaksen ja sydänlihaksen solujen ns. hitaita kalsiumkanavia (L-kanavat). Diltiatseemi laajentaa sekä koronaareja että perifeerisiä verisuonia. Sydänlihassoluissa hitailla kalsiumkanavilla on tärkeä merkitys erityisesti sinus- ja AV-solmukkeiden toiminnan säätelyssä. Hitaiden kalsiumkanavien (ja myös kalsiuminestäjien) merkitys saattaa kuitenkin korostua myös em. sydämen osissa paikallisten sydänlihassvaurioiden seurauksena.

Vaikka diltiatseemi onkin tehokas vasodilataattori, sen aiheuttamasta verenpaineen laskusta (tavallisesti n. 11–17 %) ei yleensä seuraa reflektorista takykardiaa, mikä johtunee lääkkeen sinussolmukestimulaatiota lamaavasta vaikutuksesta. Diltiatseemi hidastaa johtumista AV-solmukkeessa. Lääkkeellä on myös heikko negatiivinen inotropinen vaikutus sydämeen. Diltiatseemi parantaa sydänlihaksen relaksaatiota ja diastolista funktiota, mikä yhdessä vähentyneen jälkikuormituksen kanssa parantaa vasemman kammion toimintaa. Koronaaridilataatiosta huolimatta terveiden koronaarisuonten kokonaisvirtaus ei yleensä muutu, mutta supistuneissa suonissa on havaittu verenkierron parantumista. Diltiatseemi estää tehokkaasti ergometriinin aiheuttaman vasospasmin. Eläinkokeissa diltiatseemilla on havaittu sydäntä suojaavia ominaisuuksia. Diltiatseemi voi myös

parantaa hypertoniasta johtuvaa heikentyntä munuaisten toimintaa.

Diltiatseemi relaksoi sileää lihasta myös muualla kuin verisuonissa (mm. ruokatorven alemmaa sulkijalihasta). Diltiatseemilla ei useimmissa kokeissa ole ollut vaikutuksia elektrolyytti-, lipidi- tai glukoositasapainoon terveillä tai diabeetikoilla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Diltiatseemi imeytyy suun kautta otettuna täydellisesti. Maksassa tapahtuvan ensikierron metabolian takia absoluuttiseksi hyötyosuudeksi tulee n. 40 % (yksilöllinen vaihtelu välillä 24–74 %). Biologinen hyötyosuus on kaikilla valmistemuodoilla sama eikä se ole kliinisillä annoksilla annoksesta riippuvainen. Tablettimuodolla diltiatseemin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan n. 3–4 tunnin kuluessa lääkkeen otosta (60 mg:n kerta-annoksella  $C_{max}$  on 39–120 ng/ml terveillä vapaaehtoisilla).

Diltiatseemi sitoutuu ihmisellä proteiineihin n. 80 %:sesti, mistä albumiinin osuus on vain noin 40 %. Minkään testatun lääkeaineen ei ole todettu vaikuttavan proteiiniinsitoutumiseen. Diltiatseemi jakautuu voimakkaasti kudoksiin. Lääkkeen näennäinen jakaantumistilavuus on 5 l/kg ja sentraalinen jakaantumistilavuus 0,9 l/kg. Veressä lääke jakautuu tasaisesti plasmaan ja verisoluihin. Annoksella 60 mg (tabletti) 3 kertaa päivässä vakaa tila saavutetaan kolmessa päivässä. Annostuksella 120–300 mg/vrk plasman vakaan tilan pitoisuudet vaihtelevat välillä 20–200 ng/ml (minimi terapeuttinen pitoisuus on n. 70–100 ng/ml).

Diltiatseemi metaboloituu pääosin sytokromi CYP3A4-entsyymin välityksellä. Se on P-glykoproteiinin substraatti. Diltiatseemi on myös CYP3A4-entsyymin ja P-glykoproteiinin estäjä. Faasi I:n metaboloitumisreaktiot ovat deasetylaatio, N-demetylaatio ja O-demetylaatio. Deasetyylidiltiatseemi on aktiivinen metaboliitti (40–50 % diltiatseemin aktiivisuudesta), jonka pitoisuudet ovat n. 15–35 % diltiatseemin pitoisuuksista. Metaboliitin farmakodynaaminen merkitys on vähäinen.

Vain 0,1–4 % diltiatseemista erittyy muuttumattomana virtsaan, joten lääkkeen eliminaatio tapahtuu lähes yksinomaan metaboloitumalla. Diltiatseemin kokonaispuhdistuma on 0,7–1,3 l/kg/h. Virtsaasta on löydetty viisi konjugoitumatonta metaboliittia, joista kaksi esiintyy myös konjugoituneena. Diltiatseemin eliminaatio noudattaa I-asteen kinetiikkaa. Kolmetilamallin mukaan laskettuna nopeimman jakautumisvaiheen  $t_{1/2}$  on noin 0,1 tuntia, keskivaiheen 2,1 tuntia ja terminaalisen eliminaatiovaiheen 9,8 tuntia. Laskemalla pelkästään eliminaation  $t_{1/2}$  on ajaksi saatu 4–7 tuntia.

Jatkuvan annostelun jälkeen diltiatseemin farmakokinetiikassa ei ole todettu muutoksia. Lääke ei kumuloidu elimistöön eikä se indusoi omaa metaboliaansa. Lääkkeen farmakokinetiikka tutkituilla munuais- ja angina pectoris -potilailla ei ole poikennut terveistä vapaaehtoisista.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöillä tehdyissä toksisuuskokeissa diltiatseemin akuutti toksisuus on ollut alhainen (p.o. LD<sub>50</sub> > 500 mg/kg). Toksisuus on kohdistunut lähinnä sydämeen (ohimenevät EKG-muutokset). Teratogeenisuuskokeissa diltiatseemi on aiheuttanut lisääntyntä sikiö-kuolleisuutta sekä epämuodostumafrekvenssin kasvua. Vaikutusta fertiilitettiin ei ole todettu.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

laktoosimonohydraatti

risiiniöljy, hydrattu

kolloidinen alumiinihydroksidi

polyakrylaattidispersio 30 %

talkki

magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi  
sakkaroosi  
glyseroli 85 %  
titaanidioksidi (E171)  
magnesiumstearaatti  
polysorbaatti 80

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

**6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki; 100 tablettia

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9270

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. toukokuuta 1986  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.7.2021



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dilzem 60 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 60 mg diltiazemhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

En 60 mg tablett innehåller laktos 67,4 mg (som monohydrat) och sackaros ca 0,5 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit eller nästan vit, kapselformad, filmdragerad tablett, mått: 5 x 10 mm, brytskåra på båda sidorna, på ena sidan koden DL 60.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- *angina pectoris*
- Prinzmetals angina
- *hypertonia arterialis*
- reduktion av kammarfrekvensen vid förmaksflimmer.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Doseringen av Dilzem är individuell. I medeltal behövs en dos på 180–240 mg per dag. T.o.m. en dos på 480 mg har använts tryggt.

1 tablett 3–4 gånger per dag. Startdos i allmänhet 60 mg 3–4 gånger per dag. Dosen kan höjas enligt svar till 120 mg 3 gånger per dag.

För äldre eller patienter med leversjukdom bör behandlingen inledas med mindre doser: 30 mg (½ tablett) 3–4 gånger per dag.

##### Administreringsätt

Läkemedlet tas oralt.

##### *Pediatrik population*

Inga data finns tillgängliga.

#### 4.3 Kontraindikationer

- AV-block av grad II eller III eller sick sinus-syndrom utan fungerande pacemaker

- svår bradykardi (< 40 slag/min)
- WPW-syndrom
- okompenserad hjärtsvikt, nylig hjärtinfarkt med komplikationer, kardiogen chock samt digitalisintoxikation
- vänsterkammarsvikt med associerad lungkongestion
- svår hypotension (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- graviditet eller amning (se avsnitt 4.6)
- samtidig användning med dantroleninfusion (se avsnitt 4.5)
- samtidig användning med ivabradin (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med vänsterkammarsvikt, bradykardi, AV-block av grad I i EKG eller aortastenosis ska behandlas med försiktighet. Försiktighet ska dessutom iakttagas om diltiazem används samtidigt med betablockerare eller andra läkemedel som försvagar AV-ledningen eller hjärtats kontraktilitet (se även avsnitt 4.5).

Anestesiläkaren ska informeras om bruk av diltiazem, eftersom kalciumantagonister kan potentiella anestesiläkemedlets effekter på hjärtats impulsbildning, konduktion och kontraktilitet samt blodkärlens tonus.

Hos äldre och hos patienter med lever- eller njursvikt kan koncentrationen av diltiazem i plasma stiga. Kontraindikationerna och varningarna bör iakttagas och patienterna ska följas med noggrannhet i början av behandlingen (särskilt för hjärtats pulsfrekvens).

Diltiazem har uppvisat porfyrogena effekter i djur- och *in vitro*-undersökningar, så patienter med akut porfyri ska behandlas med försiktighet.

Kalciumhämmare såsom diltiazem kan orsaka förändringar i humör, såsom depression.

Kalciumhämmare kan nedsätta fertiliteten hos män, vilket bör beaktas om oförklarlig barnlöshet konstateras hos en man som använder kalciumhämmare. Effekten är reversibel och normaliseras fullständigt efter avslutad behandling.

Diltiazem har liksom andra kalciumhämmare en hämmande effekt på motiliteten i tarmen. Därför ska patienter med risk för tarmobstruktion behandlas med försiktighet. Hos patienter med förlängd eller kronisk diarré (t.ex. *colitis ulcerosa* eller mb Crohn) med för snabb passage kan absorptionen av diltiazem försvagas.

En Dilzem 60 mg tablett innehåller som hjälpämne laktos 67,4 mg och sackaros 0,5 mg. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktos- eller fruktosintolerans, total laktasbrist, sukras-isomaltas-brist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

*Samtidig användning kontraindicerat:*

Dantrolen (infusion): Letalt kammarflimmer har konstaterats hos djur vid samtidig användning av dantrolen och intravenöst verapamil. Således kan kombinationen av kalciumhämmare och dantrolen vara farlig (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning med ivabradin är kontraindicerat, eftersom diltiazem ökar den pulssänkande effekten av ivabradin (se avsnitt 4.3).

### *Vidta försiktighet vid samtidig användning:*

Litium: Litium kan uppvisa neurotoxiska effekter vid samtidig användning, så litiumkoncentrationen i serum ska följas med.

Nitrater: Den hypotensiva effekten förstärks och det kan förekomma svaghet (additiv vasodilaterande effekt). Användningen av nitrater ska börjas med småningom stigande dos för patienter som behandlas med kalciumhämmare.

Teofyllin: Höjer plasmakoncentrationen av teofyllin.

Alfa-antagonister: Den blodtryckssänkande effekten förstärks. Samtidig behandling med alfa-antagonister kan orsaka eller förvärra hypotension. Samtidig användning av diltiazem och alfa-antagonister ska övervägas endast om noggrann uppföljning av blodtrycket är möjligt.

Amiodaron, digoxin: Risken för bradykardi höjs. Ökad förlamande effekt på AV-ledning. Försiktighet ska vidtas vid samtidig användning med diltiazem, särskilt i äldre patienter och vid höga doser.

Betablockerare: Risken för rytmstörningar (bradykardi, sinusarrest), sinoatriala och AV-ledningsstörningar samt hjärtsvikt (synergistisk effekt) ökar. Denna kombination ska användas endast vid noggrann klinisk och EKG-uppföljning, särskilt i början av behandlingen.

Antiarytmika: På grund av de antiarytmiska effekterna av diltiazem rekommenderas inte samtidig användning av andra antiarytmiska läkemedel (risken för hjärtbiverkningar stiger). Denna kombination ska påbörjas endast vid noggrann klinisk och EKG-uppföljning.

Karbamazepin: Höjer plasmakoncentrationen av karbamazepin. Plasmakoncentrationerna av karbamazepin ska följas och vid behov ska dosen ändras. Karbamazepin kan sänka plasmakoncentrationen av diltiazem.

Rifampicin: I början av rifampicinbehandlingen kan plasmakoncentrationen av diltiazem sjunka. Patienter bör följas upp noggrant vid påbörjan och avslutande av rifampicinbehandlingen.

H<sub>2</sub>-blockerare (ranitidin): Höjer plasmakoncentrationen av diltiazem. Patienter som använder diltiazem ska följas noggrant vid påbörjande och avslutande av behandling med H<sub>2</sub>-blockerare. Ändringar i doseringen av diltiazem kan behövas.

Ciklosporin: Plasmakoncentrationerna av ciklosporin kan höjas. Det rekommenderas att man sänker ciklosporindosen, njurarnas funktion och plasmakoncentrationerna av ciklosporin följs upp, samt att doseringen ändras vid behov vid samtidigt bruk eller efter avslutad behandling.

Anestetikum: Diltiazem kan öka den förlamande effekten på hjärtat av halotan och isofluran.

### *Observera vid samtidig användning:*

På grund av de additiva effekterna av diltiazem ska man använda andra läkemedel som påverkar hjärtats kontraktilitet eller ledning med försiktighet i patienter som får diltiazembehandling. Andra antihypertensiva läkemedels effekt kan öka på grund av diltiazem.

Diltiazem metaboliseras av cytokrom CYP3A4-enzymet. Vid samtidig användning av en kraftig CYP3A4-inhibitor har plasmakoncentrationen av diltiazem rapporterats stiga måttligt (mindre än dubbelt). Diltiazem hämmar läkemedelsmetabolism som katalyseras av cytokrom CYP3A4-enzymet och hämmar även P-glykoprotein. Användning av andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 (såsom makrolider, fenytoin, buspiron, nifedipin, sirolimus, takrolimus, alfentanil, cisaprid och HIV-proteasinhibitorer) kan öka det andra läkemedlets plasmakoncentration. Samtidig användning av diltiazem och läkemedel som inducerar CYP3A4-enzymet kan sänka plasmakoncentrationen av diltiazem.

Bensodiazepiner (midazolam, triazolam, alprazolam): Diltiazem höjer signifikant plasmakoncentrationerna av midazolam och triazolam samt förlänger deras halveringstid. Bensodiazepiner med kortvarig effekt som metaboliseras via CYP3A4-enzymet bör användas med försiktighet hos patienter som använder diltiazem. Diltiazem kan även förstärka effekten av alprazolam.

Kortikosteroider (metylprednisolon): Samtidig användning hämmar metylprednisolons metabolism (CYP3A4) samt P-glykoprotein. Patienter som börjar ta metylprednisolon ska följas upp noggrant och dosförändringar är möjliga.

Statiner: Diltiazem hämmar CYP3A4 och den har konstaterats höja vissa statinerna (såsom simvastatin, lovastatin, atorvastatin) biotillgänglighet (AUC). Risken för myopati och rabdomyolys stiger vid samtidig användning av diltiazem och statiner som metaboliseras via CYP3A4. Patienter som använder diltiazem ska om möjligt ordineras sådana statiner som inte metaboliseras via CYP3A4, eller så måste man noggrant följa med symptom och tecken på toxicitet av statiner.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det finns endast lite information om användning av diltiazem under graviditet. I undersökningar gjorda på djur har det upptäckts ökad fosterdödlighet och höjd missbildningsfrekvens. Användning av Diltiazem rekommenderas inte under graviditet eller för behandling av kvinnor som kan bli gravida och inte använder preventivmedel.

##### Amning

Diltiazem utsöndras i stor utsträckning i människans bröstmjölk så Diltiazem ska inte användas vid amning. Ifall det är nödvändigt att använda diltiazem måste amningen avslutas under Diltiazem-behandlingen.

##### Fertilitet

Kalciumhämmare kan nedsätta fertiliteten hos män, vilket bör beaktas om oförklarlig barnlöshet konstateras hos en man som använder kalciumhämmare. Effekten är reversibel och normaliseras efter avslutad behandling.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I början av behandlingen kan det på grund av läkemedlet förekomma yrsel särskilt då man stiger upp från sittande eller liggande ställning. Då finns det orsak att undvika att framföra fordon samt andra aktiviteter som kräver noggrannhet. I ett senare skede av behandlingen då man har nått balans i behandlingen finns inga uppgifter om att diltiazem skulle försämra prestationen i trafiken eller i arbetet.

#### 4.8 Biverkningar

Följande frekvenskategorier används:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni	Trombocytopeni
Metabolism och nutrition				Viktökning, anorexi	
Psykiska störningar			Nervositet, sömnlöshet		Förändringar i humöret (depression)

Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, svindel		Störning i lukt- eller smaksinne	Extrapyramidalt syndrom
Hjärtat		AV-block (kan vara grad I, II eller III, kan förekomma skänkelblock), palpitation	Bradykardi	Sinusalarräst, förvärrande av <i>angina pectoris</i> -symptom	Sinoatriellt block, kongestiv hjärtsvikt
Blodkärl		Rodnad i ansiktet	Ortostatisk hypotension		Vaskulit (inklusive leukocytoklastisk vaskulit)
Magtarmkanalen		Illamående, förstoppning, dyspepsi, magsmärtor	Kräkningar, diarré	Muntorrhet eller halstorrhet	Tandkötthyperplasi
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzym (ASAT, ALAT, LDH, AFOS)		Hepatit
Hud och subkutan vävnad		Erytem, klåda		Urtikaria, <i>lupus erythematosus</i>	Ljuskänslighet (inklusive lichenoid keratos på hud som exponerats för sol), angioödem, eksem, <i>erythema multiforme</i> (inklusive Stevens-Johnson-syndrom, toxisk epidermal nekrolys), svettning, exfoliativ dermatit, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), fjällande hudslag med eventuell feber
Njurar och urinvägar				Polyuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Gynekomasti
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället	Perifert ödem	Sjukdomskänsla			

Enskilda fall av granulomatös hepatit, akut njursvikt samt paralytisk ileus har rapporterats.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

En diltiazemdos på 0,9–1,8 g har orsakat ett måttligt eller svårt förgiftningstillstånd i vuxna. I äldre har 2,6 g och i vuxna 5,9 g diltiazem orsakat en allvarlig förgiftning och i vuxna har 10,8 g orsakat en mycket allvarlig förgiftning. Förgiftningssymptomen har börjat inom 8 timmar efter att man tagit läkemedlet. Överdosis kan orsaka kraftig hypotension som kan leda till kollaps; sinusbradykardi som kan förekomma med isorytmisk dissociation, störningar i AV-ledningen och njursvikt. Även trötthet, irritation, sömnhet, hypotermi, hyperglykemi och illamående kan förekomma som symptom.

Det finns ingen specifik antidot mot diltiazem. Behandlingen beror på mängden av och tidpunkten för läkemedelsintaget samt de uppvisade symptomen och deras svårighetsgrad. Absorptionen av läkemedlet ska förhindras t.ex. genom mag- eller tarmsköljning och medicinskt kol. Andningen, hemodynamiken och vätske-, elektrolyt- och syra-basbalansen ska kontrolleras. Blodtryckssänkningen har behandlats med i.v. dopamin eller kalciumklorid, bradykardi och svårt AV-block med atropin eller pacemaker. Även glukagon, inotropa läkemedel och vasopressorer kan användas vid behov. Annars gäller symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonister, bensotiazepinderivat, ATC-kod: C08DB01.

Diltiazem är ett bensotiazepinderivat som effektivt antagoniserar s.k. långsamma kalciumkanaler (L-kanaler) i glatt- och hjärtmuskelceller. Diltiazem dilaterar både koronara och perifera blodkärl. I hjärtmuskelceller har de långsamma kalciumkanalerna en viktig roll särskilt i regleringen av sinusfunktionen och AV-nodernas funktion. Långsamma kalciumkanalernas (och kalciumhämmarnas) betydelse kan dock betonas även i ovannämnda hjärtats delar som följd av lokala hjärtskador.

Trots att diltiazem är en effektiv vasodilaterare orsakar dess blodtryckssänkning (vanligen ca 11–17 %) sällan reflektorisk takykardi, vilket torde bero på den hämmande effekten på sinusknutestimulans. Diltiazem hämmar ledningen i AV-noden. Läkemedlet har även en svag negativ inotrop effekt på hjärtat. Diltiazem förbättrar hjärtmuskelns relaxering och diastoliska funktion, vilket i kombination med minskad afterload förbättrar vänstra kammarens funktion. Trots koronardilatationen förändras i regel inte totala flödet i friska koronarkärl, men i konstringerade kärl har blodflödet konstaterats förbättras. Diltiazem hämmar effektivt vasospasm orsakad av ergometrin. I undersökningar på djur har diltiazem konstaterats ha hjärtskyddande egenskaper. Diltiazem kan även förbättra nedsatt njurfunktion som beror på hypertoni.

Diltiazem relaxerar glatta muskler även på andra ställen än i blodkärl (bl.a. nedre slutarmuskeln i matstrupen). Diltiazem har i de flesta undersökningar inte påverkat elektrolyt-, lipid- eller glukosbalansen hos friska eller diabetiker.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt tagen diltiazem absorberas fullständigt. På grund av förstapassagemetabolismen i levern är den absoluta biotillgängligheten ca 40 % (interindividuella variationer mellan 24–74 %). Biotillgängligheten är densamma för alla produktformer och är inte dosberoende i kliniska doser. Med tablettform nås toppkoncentrationen i plasma ca 3–4 timmar efter man har tagit medicinen (med 60 mg engångsdos är  $C_{\max}$  39–120 ng/ml i friska frivilliga).

Diltiazem är i människan 80-procentigt proteinbundet, varav bundet till albumin bara ca 40 %. Inget av de testade läkemedlen har konstaterats påverka proteinbundenheten. Diltiazem distribueras kraftigt i vävnaderna. Den skenbara distributionsvolymen är 5 l/kg och den centrala distributionsvolymen är 0,9 l/kg. I blodet distribueras läkemedlet jämnt i plasma och blodceller. Med en dos på 60 mg (tablett) 3 gånger per dag nås jämvikt på tre dagar. Med en dos på 120–300 mg/dygn varierar plasmakoncentrationen i jämvikt mellan 20–200 ng/ml (minimum för terapeutisk koncentration är 70–100 ng/ml).

Diltiazem metaboliseras främst via cytokrom CYP3A4-enzymet. Den är ett substrat för P-glykoprotein. Diltiazem är även inhibitor för CYP3A4-enzymet och P-glykoprotein. Första fasens metaboliseringsreaktioner är deacetylering, N-demetylering och O-demetylering. Deacetyldiltiazem är en aktiv metabolit (40–50 % av diltiazems aktivitet) vars koncentrationer är ca 15–35 % av koncentrationerna av diltiazem. Metabolitens farmakodynamiska betydelse är liten.

Endast 0,1–4 % av diltiazem utsöndras oförändrat i urinen, så elimineringen av läkemedlet sker mer eller mindre helt genom metabolisering. Totala clearance för diltiazem är 0,7–1,3 l/kg/h. I urin har man hittat fem okonjugerade metaboliter varav två även förekommer som konjugerade. Elimineringen av diltiazem följer I-gradens kinetik. Räknat enligt trefasmodellen är den snabbaste distribueringsfasens  $t_{1/2}$  ca 0,1 timme, mellanfasens  $t_{1/2}$  2,1 timmar och terminala elimineringsfasens  $t_{1/2}$  9,8 timmar. Genom att endast räkna elimineringens  $t_{1/2}$  har man fått 4–7 timmar som tid.

Det har inte konstaterats förändringar i diltiazems farmakokinetik efter kontinuerlig dosering. Läkemedlet kumuleras inte i kroppen och inducerar inte sin egen metabolism. Hos undersökta njur- och *angina pectoris*-patienter har läkemedlets farmakokinetik inte avvikit från friska frivilliga.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsundersökningar gjorda på gnagare har diltiazems akuta toxicitet varit låg (p.o.  $LD_{50}$  > 500 mg/kg). Toxiciteten har riktats främst mot hjärtat (övergående EKG-förändringar). I undersökningar om teratogenicitet har diltiazem orsakat ökad fosterdödlighet och förhöjd missbildningsfrekvens. Ingen effekt på fertiliteten har konstaterats.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Ricinolja, hydrogenerad

Aluminiumhydroxid, kolloidal

Polyakrylatdispersion 30 %

Talk

Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Hypromellos

Sackaros

Glycerol 85 %

Titandioxid (E171)  
Magnesiumstearat  
Polysorbat 80

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-burk, HDPE-skruvlock; 100 tabletter.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

9270

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28 maj 1986

Datum för den senaste förnyelsen: 25 april 2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20.7.2021