

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dilzem 300 mg kovat depotkapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depotkapseli sisältää 300 mg diltiatseemihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi depotkapseli sisältää 163,4 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

Läpinäkymätön kova liivatekapseli, vaaleansininen kansiosa ja valkoinen alaosa, koko 0.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- *angina pectoris*
- Prinzmetalin angina
- *hypertonia arterialis*
- kammiovasteen harventaminen eteisvärinässä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

Dilzem 300 mg depotkapselit: 1 depotkapseli kerran päivässä. Lääkitys voidaan aloittaa näillä kapseleilla tai käyttämällä 90 mg tai 120 mg depottabletteja. Kun hoitoannos on saavutettu, voidaan siirtyä kerran päivässä annosteluun. Mikäli 300 mg depotkapselilla ei saavuteta riittävää tehoa, voidaan 90 mg ja 120 mg depottableteilla annosta nostaa 360 mg:aan asti vuorokaudessa.

Vanhuksilla tai maksatautia sairastavilla hoito tulee aloittaa pienemmillä annoksilla. Tällöin on käytettävä muita Dilzem-valmistemuotoja, esim. puolikas 60 mg tabletti 3–4 kertaa päivässä; depottabletit, puolikas 90 mg tai puolikas 120 mg depottabletti 2 kertaa päivässä.

##### Antotapa

Lääkkeet otetaan suun kautta. Depotkapselit niellään kokonaisina.

##### *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)
- samanaikainen käyttö lomitapidin kanssa (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huolellinen seuranta on tarpeen potilailla, joilla on heikentynyt vasemman kammion toiminta, bradykardia (pahenemisen riski) tai EKG-tutkimuksessa havaittu ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos tai pidentynyt PQ-aika (pahenemisen riski ja harvinaisena täydellisen katkoksen riski). Varovaisuutta on noudatettava myös, jos diltiatseemia käytetään samanaikaisesti beetasalpaajien tai muiden AV-johtumista tai sydämen supistumiskykyä heikentävien lääkeaineiden kanssa (ks. myös kohta 4.5).

Munuaisten perfuusion vähentymisestä johtuneita akuutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia on ilmoitettu potilailla, joilla on jokin sydänsairaus, etenkin vasemman kammion toiminnan heikentyminen, vaikea bradykardia tai vaikea hypotensio. Munuaisten toiminnan huolellista seurantaa suositellaan.

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 käyttävällä miehellä todetaan selittämätön lapsettomuus. Vaikutus on palautuva ja korjaantuu täysin lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Diltiatseemilla, kuten muillakin kalsiuminestäjillä, on suoliston motiliteettia 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 heiketä.

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia 133,2 mg/kapseli. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

*Yhteiskäyttö vasta-aiheista:*

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

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

Lomitapidi: Diltiatseemi (keskivahva CYP3A4:n estäjä) saattaa suurentaa lomitapidin pitoisuutta plasmassa estämällä CYP3A4:n toimintaa ja siten suurentaa maksaentsyymien nousun riskiä (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, sinuspysähdys), sinoatriaalistien ja AV-johtumishäiriöiden sekä sydämen vajaatoiminnan (synergistinen vaikutus) riski kasvaa. Tätä yhdistelmää tulee käyttää ainoastaan tarkkaa kliinistä ja EKG-seurantaa noudattaen, etenkin hoidon aloitusvaiheessa.

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

Trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet: Diltiatseemin on todettu estävän verihituleiden aggregaatiota, mutta tämän löydöksen kliinistä merkitystä tai mekanismia ei tunneta. Samanaikaisesti käytetyn diltiatseemin on todettu voivan lisätä (asetyyliisalisyylihappo) tai vähentää (klopidogreeli) joidenkin trombosyyttien aggregaatiota estävien lääkkeiden vaikutusta, joten mahdollinen modifioiva vaikutus on huomioitava, kun diltiatseemia käytetään samanaikaisesti antitromboottisten lääkkeiden kanssa.

Suorat oraaliset antikoagulantit (DOAC, mm. rivaroksabaani ja apiksabaani): Diltiatseemi saattaa suurentaa verenvuotoriskiä, kun sitä käytetään samanaikaisesti suorien oraalisten antikoagulanttien kanssa.

Imipramiini: Terveillä tutkittavilla diltiatseemi on suurentanut imipramiinin biologista hyötyosuutta 30 %.

Kinidiini: Samanaikainen diltiatseemin käyttö saattaa lisätä altistusta kinidiinille ja pidentää kinidiinin eliminaation puoliintumisaikaa.

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 diltiatseemi-hoitoa 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-entsyymien katalysoimaa lääkeainemetaboliaa sekä estää P-glykoproteiinia. Muiden CYP3A4-entsyymien 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.

Silostatsoli: Silostatsolimetabolian (CYP3A4) esto. Diltiatseemin on todettu suurentavan silostatsolialtistusta, mikä saattaa voimistaa silostatsolin farmakologista vaikutusta.

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 rabdomyolyyysin riski kasvaa käytettäessä diltiatseemia samanaikaisesti CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien statiinien kanssa. Mikäli mahdollista diltiatseemia käyttävillä potilailla tulisi käyttää statiineja, jotka eivät metaboloituisi 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 lisääntyntä sikiökuolleisuutta ja epämuodostumafrekvenssin kasvua. Dilzem-valmisteen 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 Dilzem-valmistetta 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 esiintyvyyden 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, <i>angina pectoris</i> -oireiston paheneminen	Sinoatriaalinen katkos, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Verisuonisto		Kasvojen punoitus	Ortostaattinen hypotensio		Vaskuliitti (mukaan lukien leukosytoklastinen vaskuliitti)
Ruoansulatuselimistö		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, <i>erythema multiforme</i> (mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermalinen nekrolyysi), hikoilu, eksofoliativinen dermatiitti, akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP), hilseilevä ihottuma, johon voi liittyä kuumetta, lupuksen kaltainen oireyhtymä
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–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 ja akuuttiin munuaisvaurioon; sinusbradykardiaa, johon saattaa liittyä isorytmisen dissosiaatio, sinuspysähdyksen, AV-johtumishäiriöitä ja sydänpysähdyksen. Oireina voi esiintyä myös munuaisten vajaatoimintaa, väsymystä, ärtymystä, uneliaisuutta, hypotermiaa, hyperglykemiaa ja pahoinvointia.

Diltiatseemin yliannostuksen yhteydessä on harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka voi ilmaantua myöhään (24–48 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta) ja vaatia hengityksen tukemista. Varhaiset elvytystoimet (kuten liiallinen nesteento) perfuusion ja sydämen minuuttitilavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla kiihdyttäviä tekijöitä.

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, hemodynamiikkaa sekä neste-, elektrolyytti ja happo-emästatapainoa tulee seurata. Verenpaineenlaskua on hoidettu i.v. dopamiinilla tai kalsiumkloridilla, bradykardiaa ja vaikeaa AV-katkosta atropiinilla tai tahdistimella. Myös glukagonia, inotrooppisia aineita ja vasopressoreita voidaan käyttää tarvittaessa. Muuten oireenmukainen hoito.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumkanavan salpaajat, Bentsotiatsepiini johdokset, ATC-koodi: C08DB01.

Diltiatseemi on bentsotiatsepiini johdos, 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 sydänlihassolujen 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 inotrooppinen 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 heikentynyttä 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. Depotkapseleilla saavutetaan maksimaaliset plasma-pitoisuudet 6–8 tunnin kuluessa lääkkeen otosta (300 mg:n kerta-annoksella  $C_{max}$  on 150–190 ng/ml). Depotkapseleista diltiatseemi liukenee *in vitro* -olosuhteissa tasaisesti 10 tunnin ajan ja lääkkeen pitoisuusvaihtelut plasmassa ovat samansuuruisia kuin otettaessa tabletteja 3–4 kertaa päivässä.

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. Deasetyyldiltiatseemi 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. Depotkapselien runkorakenne poistuu elimistöstä kokonaisuutena ulosteen mukana.

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.  $LD_{50} > 500$  mg/kg). Toksisuus on kohdistunut lähinnä sydämeen (ohimenevät EKG-muutokset). Teratogeenisuuskokeissa diltiatseemi on aiheuttanut lisääntyntä sikiökuolleisuutta sekä epämuodostumafrekvenssin kasvua. Vaikutusta fertiliteettiin ei ole todettu.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselin sisältö:

Parafiini, kiinteä

Talkki

Ammoniometakrylaattikopolymeeri, tyyppi B

Ammoniometakrylaattikopolymeeri, tyyppi A

Sakkarooosi

Maissitärkkelys



Kapselin kuori:  
Indigotiini (E132)  
Titaanidioksidi (E171)  
Liivate

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus.

30 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11101

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. lokakuuta 1993  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.3.2025

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dilzem 300 mg hårda depotkapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depotkapsel innehåller 300 mg diltiazemhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: en depotkapsel innehåller 163,4 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Depotkapsel, hård.

Ogenomskinlig, hård gelatinkapsel, ljusblå överdel och vit underdel, storlek 0.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Doseringen av Dilzem är individuell. Den genomsnittliga dosen som krävs är 180–240 mg dagligen. En dygnsdos på 480 mg har ännu använts tryggt.

Dilzem 300 mg depotkapslar: 1 depotkapsel en gång dagligen. Behandlingen kan påbörjas med dessa kapslar eller genom användning av 90 mg eller 120 mg depottabletter. När behandlingsdosen har uppnåtts kan man övergå till dosering en gång dagligen. Om tillräcklig effekt inte uppnås med 300 mg depotkapslar, kan dosen titreras till 360 mg per dygn genom användning av 90 mg och 120 mg depottabletter.

Hos äldre eller patienter med leversjukdom ska behandling inledas med lägre doser. I dessa fall ska andra beredningsformer av Dilzem användas, t.ex. en halv 60 mg tablett 3–4 gånger per dag; depottabletter, en halv 90 mg eller en halv 120 mg depottablett 2 gånger per dag.

##### Administreringsätt

Oral användning. Depotkapslarna ska sväljas hela.

##### *Pediatrisk population*

Det saknas erfarenhet av behandling hos barn.

### 4.3 Kontraindikationer

- AV-block grad II eller III eller sjuka sinus-syndrom hos patienter som saknar fungerande pacemaker
- svår bradykardi (< 40 slag/min)
- WPW-syndrom
- okompenserad hjärtsvikt, nyligen inträffad komplicerad hjärtinfarkt, kardiogen chock och digitalisförgiftning
- vänsterkammarsvikt med lungkongestion
- svår hypotoni (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 av dantroleninfusion (se avsnitt 4.5)
- samtidig användning av ivabradin (se avsnitt 4.5)
- samtidig användning av lomitapid (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Noggrann övervakning är nödvändig hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion, bradykardi (risk för exacerbation) eller med ett AV-block av första graden eller förlängt PR-intervall på elektrokardiogram (risk för exacerbation och i sällsynta fall för totalt block). Försiktighet ska även iakttas om diltiazem används samtidigt med betablockerare eller andra läkemedel som försämrar AV-fortledningen eller hjärtats kontraktionsförmåga (se även avsnitt 4.5).

Fall av akut njursvikt sekundärt till minskad renal perfusion har rapporterats hos patienter med befintlig hjärtsjukdom, särskilt nedsatt vänsterkammarfunktion, svår bradykardi eller svår hypotoni. Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas.

Anestesiologen ska informeras om att patienten använder diltiazem, eftersom kalciumantagonister kan förstärka effekterna av anestesimedel på hjärtats impulsbildning, konduktion och kontraktion samt blodkärlstonus.

Koncentrationen av diltiazem i plasma kan öka hos äldre och hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Kontraindikationer och varningar för användning ska beaktas och patienter (särskilt hjärtfrekvensen) ska övervakas noggrant i början av behandlingen.

Diltiazem har visat porfyrogena egenskaper i djur- och *in vitro*-studier. Försiktighet ska därför beaktas hos patienter med akut porfyri.

Kalciumantagonister som diltiazem kan förorsaka förändringar i humör, inklusive depression.

Kalciumantagonister kan minska fertiliteten hos män, vilket ska beaktas då oförklarlig barnlöshet konstateras hos män som använder kalciumantagonister. Förändringen är reversibel och återgår till det normala efter avslutad behandling.

Liksom andra kalciumantagonister har diltiazem en hämmande effekt på tarmens motilitet. På grund av detta ska läkemedlet användas med försiktighet hos patienter med risk för tarmobstruktion. Patienter med långvarig eller kronisk diarré (t.ex. *colitis ulcerosa* eller Crohns sjukdom) med påskyndad passage kan ha försämrad absorption av diltiazem.

Detta läkemedel innehåller sockaros 133,2 mg/kapsel. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

*Samtidig användning är kontraindicerat:*

Dantrolen (infusion): Letalt kammarflimmer har observerats hos djur vid samtidig administrering av dantrolen och intravenös verapamil. Därför kan kombinationen av kalciumantagonist och dantrolen vara farlig (se avsnitt 4.3).

Ivabradin: Samtidig användning av ivabradin är kontraindicerat, eftersom diltiazem ökar den hjärtfrekvenssänkande effekten av ivabradin (se avsnitt 4.3).

Lomitapid: Diltiazem (en måttlig CYP3A4-hämmare) kan öka plasmakoncentrationen av lomitapid genom CYP3A4-hämning, vilket leder till ökad risk för förhöjda leverenzymvärden (se avsnitt 4.3).

*Försiktighet ska beaktas vid samtidig användning av följande läkemedel:*

Litium: Neurotoxicitet orsakad av litium kan förekomma vid samtidig användning av diltiazem och därför ska koncentrationen av litium i serum övervakas.

Nitrater: Den hypotensiva effekten förstärks och svaghet kan förekomma (additiv vasodilaterande effekt). Hos patienter som behandlas med kalciumantagonister ska användningen av nitrater påbörjas stegvis med ökande doser.

Teofyllin: Ökar koncentrationen av teofyllin i plasma.

Alfaantagonister: Den antihypertensiva effekten förstärks. Samtidig behandling med alfaantagonister kan orsaka eller förvärra hypotoni. Samtidig användning av diltiazem och alfaantagonister ska endast övervägas om noggrann övervakning av blodtrycket är möjligt.

Amiodaron, digoxin: Ökad risk för bradykardi. Ökad hämmande effekt på AV-fortledning. Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av diltiazem, särskilt hos äldre och vid användning av stora doser.

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

Antiarytmika: På grund av de antiarytmiska effekterna av diltiazem rekommenderas inte samtidig användning av andra antiarytmiska läkemedel (ökad risk för hjärtbiverkningar). Denna kombination ska endast användas under noggrann klinisk och EKG-övervakning.

Läkemedel som hämmar trombocyttaggregationen: Diltiazem har konstaterats hämma trombocyttaggregation, men den kliniska betydelsen av eller mekanismen bakom detta fynd är okänd. Vid samtidig användning har diltiazem konstaterats öka (acetylsalicylsyra) eller minska (klopidogrel) effekten av vissa läkemedel som hämmar trombocyttaggregationen, och därför ska en potentiell modifierande effekt beaktas när diltiazem används tillsammans med trombocytthämmande läkemedel.

Direkta orala antikoagulantia (DOAC, bl.a. rivaroxaban och apixaban): Diltiazem kan öka blödningsrisken när det används tillsammans med direkta orala antikoagulantia.

Imipramin: Hos friska försökspersoner har diltiazem ökat biotillgängligheten av imipramin med 30 %.

Kinidin: Samtidig användning av diltiazem kan öka exponeringen för kinidin och förlänga kinidins eliminationshalveringstid.

Karbamazepin: Ökar koncentrationen av karbamazepin i plasma. Koncentrationen av karbamazepin i plasma ska övervakas och dosen justeras vid behov. Karbamazepin kan minska koncentrationen av diltiazem i plasma.

Rifampicin: Koncentrationen av diltiazem i plasma kan minska under inledning av rifampicinbehandling. Patienterna ska övervakas noggrant vid initiering och utsättande av rifampicinbehandling.

H<sub>2</sub>-hämmare (ranitidin): Ökar koncentrationen av diltiazem i plasma. Patienter som använder diltiazem ska övervakas noggrant vid initiering och utsättande av behandling med H<sub>2</sub>-hämmare. Dosjusteringar av diltiazem kan vara nödvändiga.

Ciklosporin: Ökad koncentration av ciklosporin i plasma. Det rekommenderas att dosen av ciklosporin reduceras, njurfunktionen övervakas och koncentrationen av ciklosporin i plasma övervakas, och att doserna justeras vid behov under eller efter kombinationsterapi.

Anestesimedel: Diltiazem kan öka den hjärtdepressiva effekten av halotan och isofluran.

*Att beakta vid samtidig användning:*

På grund av diltiazems additiva egenskaper ska andra läkemedel som påverkar hjärtkontraktilitet eller fortledning användas med försiktighet hos patienter som behandlas med diltiazem. Diltiazem kan även öka effekten av andra antihypertensiva medel.

Diltiazem metaboliseras via cytokrom CYP3A4-enzymet. Måttliga ökning (mindre än tvåfaldigt) i plasmakoncentrationer av diltiazem har rapporterats vid samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare. Diltiazem hämmar CYP3A4-katalyserad läkemedelsmetabolism och hämmar P-glykoprotein. Samtidig användning av andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (såsom t.ex. makrolider, fenytoin, buspiron, nifedipin, sirolimus, takrolimus, alfentanil, cisaprid och HIV-proteashämmare) kan öka plasmakoncentrationen av det andra läkemedlet. Samtidig användning av diltiazem och CYP3A4-inducerare kan minska koncentrationen av diltiazem i plasma.

Cilostazol: Hämmning av cilostazolmetabolism (CYP3A4). Diltiazem har konstaterats öka exponeringen för cilostazol, vilket kan öka dess farmakologiska effekt.

Bensodiazepiner (midazolam, triazolam, alprazolam): Diltiazem leder till en signifikant ökning av plasmakoncentrationerna av midazolam och triazolam samt förlänger deras halveringstider. Kortverkande bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 ska användas med försiktighet hos patienter som redan använder diltiazem. Diltiazem kan också förstärka effekten av alprazolam.

Kortikosteroider (metylprednisolon): Hämmning av metylprednisolons metabolism (CYP3A4) och hämmning av P-glykoprotein. Patienter som initierar metylprednisolon ska övervakas noggrant och dosjusteringar kan vara nödvändiga.

Statiner: Diltiazem är en CYP3A4-hämmare och har visats leda till en signifikant ökning av biotillgängligheten (AUC) för vissa statiner (såsom simvastatin, lovastatin, atorvastatin). Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av diltiazem med statiner som metaboliseras via CYP3A4. Om möjligt, ska statiner som inte metaboliseras via CYP3A4 användas hos patienter som använder diltiazem. I annat fall ska symtom och tecken på möjlig statintoxicitet noggrant övervakas.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns bara lite data från användning av diltiazem hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på en ökad embryodödighet och ökad frekvens av missbildningar. Användning av diltiazem rekommenderas inte under graviditet eller hos kvinnor som kan bli gravida och inte använder preventivmedel.

### Amning

Diltiazem utsöndras bra i bröstmjölk och därför ska Dilzem inte användas under amning. Om användning av diltiazem är nödvändigt, ska amning avbrytas under behandling av Dilzem.

### Fertilitet

Kalciumantagonister kan minska fertiliteten hos män, vilket ska beaktas då oförklarlig barnlöshet konstateras hos män som använder kalciumantagonister. Förändringen är reversibel och återgår till det normala efter avslutad behandling.

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

Alldeles i början av läkemedelsbehandlingen kan det förekomma svindel, speciellt då man reser sig från sittande eller liggande ställning. I detta skede ska man undvika att köra motorfordon och att utföra annat precisionskrävande arbete. I ett senare skede, då läkemedelsbehandlingen är i god balans, borde diltiazem inte påverka prestationsförmågan i trafiken eller i arbetet.

## **4.8 Biverkningar**

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), 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	
Psykiatriska tillstånd			Nervositet, sömnlöshet		Förändringar i humör (depression)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, svindel		Störningar i lukt- eller smaksinnet	Extrapyramidalt syndrom
Hjärtat		AV-block (grad I, II eller III, skänkelblock kan förekomma), palpitationer	Bradykardi	Sinusalarräst, förvärrad <i>angina pectoris</i>	Sinoatriellt block, kongestiv hjärtsvikt
Blodkärl		Ansiktsrodnad	Örtostatisk hypotoni		Vaskulit (inklusive leukocytoklastisk vaskulit)
Magtarmkanalen		Illamående, förstoppning, dyspepsi, magont	Kräkningar, diarré	Mun- eller halstorrhet	Tandköttshyperplasi
Lever och gallvägar			Ökning av levervärden (ASAT, ALAT, LDH, AFOS)		Hepatit

Hud och subkutan vävnad		Erytem, klåda		Urtikaria, <i>lupus erythematosus</i>	Ljuskänslighet (inklusive lichenoid keratos på hudområdet som exponerats för solljus), angioödem, hudutslag, <i>erythema multiforme</i> (inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys), svettning, exfoliativ dermatit, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), fjälligt utslag som kan vara förknippat med feber, lupusliknande syndrom
Njurar och urinvägar				Polyuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Perifert ödem	Illamående			

Granulomatös hepatit, akut nedsatt njurfunktion och paralytisk ileus har rapporterats i enstaka fall.

#### 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**

Diltiazemdoser på 0,9–1,8 g har orsakat måttlig eller svår intoxikation hos vuxna. Diltiazemdoser på 2,6 g hos äldre och 5,9 g hos vuxna har orsakat allvarlig intoxikation och 10,8 g hos vuxna har orsakat mycket allvarlig intoxikation. Intoxikationssymtomen har börjat inom 8 timmar efter intag.

Överdoser kan orsaka kraftig hypotoni som kan leda till kollaps och akut njurskada; sinusbradykardi som kan åtföljas av isorytmisk dissociation, sinusarrest, AV-fortledningsstörningar och hjärtstillestånd. Symtom kan också inkludera njursvikt, trötthet, irritation, sömnhet, hypotermi, hyperglykemi och illamående.

I samband med överdosering av diltiazem har det i sällsynta fall rapporterats om icke-kardiogen lungödem, som kan uppkomma med fördröjning (24–48 timmar efter läkemedelsintaget) och kräva andningsstöd. Tidiga återupplivningsåtgärder (inklusive övervätskning) för att upprätthålla perfusion och hjärtats minutvolym kan vara påskyndande faktorer.

Det finns ingen specifik antidot mot diltiazem. Behandlingen beror på mängden och tidpunkten för administrering av läkemedlet samt uppträdande symtom och deras svårighetsgrad. Målet är att hämma absorption av läkemedlet exempelvis genom mag- eller tarmsköljning och administrering av medicinskt kol. Andningen, hemodynamiken samt vätske-, elektrolyt- och syra-basbalansen ska övervakas. Sänkning av blodtrycket har behandlats med i.v. dopamin eller kalciumklorid, bradykardi och svår AV-block med atropin eller pacemaker. Glukagon, inotropa medel och vasopressorer kan även användas vid behov. I övrigt symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Diltiazem är ett bensotiazepinderivat som effektivt hämmar så kallade långsamma kalciumkanaler (L-kanaler) i glatt muskulatur och hjärtmuskelceller. Diltiazem utvidgar både koronara och perifera blodkärl. De långsamma kalciumkanalerna i hjärtmuskelcellerna är betydelsefulla speciellt vid reglering av sinus- och AV-knutans funktion. Betydelsen av de långsamma kalciumkanalerna (och även kalciumantagonisterna) kan dock framhävas även i ovannämnda delar i hjärtat till följd av lokal hjärtmuskelskada.

Även om diltiazem är en effektiv vasodilatator orsakar blodtryckssänkningen (vanligtvis cirka 11-17 %) vanligtvis inte reflektorisk takykardi, vilket sannolikt beror på läkemedlets hämmande effekt på stimulering av sinusknutan. Diltiazem bromsar fortledningen i AV-knutan. Läkemedlet har också en svag negativ inotrop effekt på hjärtat. Diltiazem förbättrar myokardiell relaxation och diastolisk funktion, vilket tillsammans med minskad afterload förbättrar funktionen i vänster kammare. Trots koronarutvidgning förändras vanligtvis inte det totala flödet i friska koronarkärl, men en förbättring av blodflödet har observerats i sammandragna blodkärl. Diltiazem förhindrar effektivt vasospasm inducerad av ergometrin. I djurstudier har diltiazem visats ha hjärtskyddande egenskaper. Diltiazem kan också förbättra nedsatt njurfunktion som orsakas av hypertoni.

Diltiazem relaxerar glatt muskulatur även på andra ställen än i blodkärlen (inklusive den nedre matstrupssfinktern). I de flesta studier har diltiazem inte haft någon effekt på elektrolyt-, lipid- eller glukosbalansen hos friska personer eller personer med diabetes.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Diltiazem absorberas fullständigt vid oralt intag. Till följd av förstapassagemetabolismen i levern är den absoluta biotillgängligheten cirka 40 % (individuell variation i intervallet 24–74 %). Biotillgängligheten är densamma för alla beredningsformer och är inte dosberoende vid kliniska doser. Med depotkapslar uppnås maximala koncentrationer i plasma inom 6–8 timmar efter dosering ( $C_{max}$  är 150–190 ng/ml vid en engångsdos på 300 mg). Från depotkapslarna upplöser sig diltiazem jämt under 10 timmar vid *in vitro*-förhållanden och läkemedlets koncentrationsväxlingar i plasma är lika stora som då tablettarna tas 3–4 gånger dagligen.

Hos människa binds 80 % av diltiazem till plasmaproteiner varav albuminets andel utgör bara cirka 40 %. Inget av de testade läkemedlen har visats påverka proteinbindningen. Diltiazem distribueras kraftigt till vävnader. 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. Vid 60 mg (tablett) 3 gånger dagligen uppnås steady state inom tre dagar. Vid 120–300 mg/dygn varierar steady state-koncentrationen i plasma mellan 20 och 200 ng/ml (den lägsta terapeutiska koncentrationen är cirka 70-100 ng/ml).

Diltiazem metaboliseras huvudsakligen via cytokrom CYP3A4-enzymet. Det är ett substrat för P-glykoprotein. Diltiazem är även en hämmare av CYP3A4 och P-glykoprotein. Fas I metabolismreaktioner är deacetylering, N-demetylering och O-demetylering. Deacetyldiltiazem



är en aktiv metabolit (40-50 % av diltiazems aktivitet) vars koncentrationer är cirka 15–35 % av koncentrationerna av diltiazem. Metabolitens farmakodynamiska betydelse är liten.

Eftersom endast 0,1–4 % av diltiazem utsöndras oförändrad i urin, elimineras läkemedlet nästan uteslutande genom metabolism. Total clearance för diltiazem är 0,7–1,3 l/kg/h. Fem icke-konjugerade metaboliter har hittats i urin, varav två också förekommer i konjugerad form. Eliminering av diltiazem följer första ordningens kinetik. Enligt trekompartmentsmodellen är  $t_{1/2}$  ungefär 0,1 timmar för den snabbaste distributionsfasen, 2,1 timmar för medelfasen och 9,8 timmar för den terminala elimineringsfasen. Vid beräkning av enbart eliminationens  $t_{1/2}$  erhålls en tid på 4–7 timmar. Depotkapslarnas stomme avlägsnar sig hel med avföringen.

Inga förändringar i farmakokinetiken hos diltiazem har observerats efter kontinuerlig dosering. Läkemedlet ansamlas inte i kroppen och inducerar inte sin egen metabolism. Hos studerade njur- och *angina pectoris*-patienter sågs inga skillnader avseende läkemedlets farmakokinetik jämfört med friska frivilliga.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på gnagare har akut toxicitet av diltiazem varit låg (p.o.  $LD_{50} > 500$  mg/kg). Toxiciteten påverkar främst hjärtat (övergående EKG-förändringar). I teratogenicitetsstudier har diltiazem orsakat ökad embryodödlighet och en ökad frekvens av missbildningar. Ingen effekt på fertilitet har observerats.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Kapselinnehåll:

Paraffin, fast

Talk

Ammoniometakrylatsampolymer, typ B

Ammoniometakrylatsampolymer, typ A

Sackaros

Majsstärkelse

#### Kapselhölje:

Indigotin (E132)

Titandioxid (E171)

Gelatin

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/aluminium-blister.

30 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

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

11101

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

Datum för det första godkännandet: 4 oktober 1993

Datum för den senaste förnyelsen: 25 april 2008

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

5.3.2025