

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dilzem 90 mg depottabletit
Dilzem 120 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 90 mg tai 120 mg diltiatseemihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

90 mg:n tabletti sisältää laktoosia 85,5 mg (monohydraattina) ja sakkaroosia n. 0,6 mg.
120 mg:n tabletti sisältää laktoosia 114,0 mg (monohydraattina) ja sakkaroosia n. 0,8 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Dilzem 90 mg: Valkoinen tai melkein valkoinen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, mitat: 5,5 x 12 mm, jakouurre molemmilla puolilla, toisella puolella koodi DL 90.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Dilzem 120 mg: Valkoinen tai melkein valkoinen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, mitat: 6 x 14 mm, jakouurre molemmilla puolilla, toisella puolella koodi DL 120.
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 depottabletti 2 kertaa päivässä. Aloitusannokseksi sopii 90 mg 2 kertaa päivässä. Annosta voidaan nostaa vasteen mukaan 180 mg:aan asti 2 kertaa päivässä.

Vanhuksilla tai maksatautia sairastavilla hoito tulee aloittaa pienemmillä annoksilla: puolikas 90 mg depottabletti 2 kertaa päivässä.

Antotapa

Lääkkeet otetaan suun kautta. Depottabletit voidaan tarvittaessa puolittaa ilman että niiden pitkävaikutteisuus vähenee.

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 -infuusion 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-lääkäreitä on informoitava diltiatseemin käytöstä, sillä kalsiumsalpaajat saattavat potensoida anestesia-aineiden aiheuttamia vaikutuksia sydämen impulssimuodostukseen, konduktioon ja kontraktiiteettiin 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 mielialanmuutoksia, 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 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 heiketä.

Dilzem-depottabletit sisältävät apuaineina laktoosia (85,5 mg/90 mg:n tabletti, 114,0 mg/120 mg:n tabletti) ja sakkaroosia (0,6 mg/90 mg:n tabletti, 0,8 mg/120 mg:n tabletti). 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 (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 lääkaineiden 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-seurantaa noudattaen, etenkin hoidon aloitusvaiheessa.

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

H₂-salpaajat (ranitidiini): Nostaa diltiatseemin plasmapitoisuutta. Diltiatseemia käyttäviä potilaita tulisi seurata tarkasti, H₂-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 lääkeainemetabolialia 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.

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

Kortikosteroidit (metyyliprednisoloni): Metyyliprednisolonin metabolan (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 rabdomyolyysin 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 lisääntyneitä sikiökuolleisuutta ja epämuodostumafrekvenssin kasvua. Diltiatseemin 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 diltiatseemia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Mikäli diltiatseemin käyttö on välttämätöntä, rintaruokinta on lopetettava diltiatseemin 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, angina pectoris-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 kudos		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 epidermalinen nekrolyysi), hikoilu, eksofoliatiivinen dermatiitti, akuutti yleistynyt eksantematoottinen 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	Huono-vointisuus			

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 lääkannoksen 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.

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-emästasapainoa 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 sydänlihaskudosten 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 ergometriin aiheuttaman vasospasmin. Eläinkokeissa diltiatseemilla on havaittu sydäntä suojaavia ominaisuuksia. Diltiatseemi voi myös parantaa hypertoniasta johtuvaa heikentyneitä 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 Farmakokineetiikka

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. Depottableteista imeytyminen tapahtuu hitaammin kuin konventionaalisilla tableteilla, mutta tälläkin valmistemuodolla huippupitoisuudet saavutetaan jo n. 2–3 tunnin kuluessa lääkkeen otosta (90 mg:n kerta-annoksella C_{max} on 50–65 ng/ml).

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-entsyymien 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. Depottablettien runkorakenne poistuu elimistöstä kokonaisuena 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. LD₅₀ > 500 mg/kg). Toksisuus on kohdistunut lähinnä sydämeen (ohimenevät EKG-muutokset). Teratogeenisuuskokeissa diltiatseemi on aiheuttanut lisääntyneitä sikiökuolleisuutta 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 koot

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki; 30, 100 ja 200 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Dilzem 90 mg: 10983
Dilzem 120 mg: 9508

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Dilzem 90 mg:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. toukokuuta 1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2008

Dilzem 120 mg:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. heinäkuuta 1987
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.3.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dilzem 90 mg depottabletter
Dilzem 120 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 90 mg eller 120 mg diltiazemhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

En 90 mg tablett innehåller laktos 85,5 mg (som monohydrat) och sackaros ca 0,6 mg.
En 120 mg tablett innehåller laktos 114,0 mg (som monohydrat) och sackaros ca 0,8 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Dilzem 90 mg: Vit eller nästan vit, kapselformad, filmdragerad tablett, mått: 5,5 x 12 mm, brytskåra på båda sidorna, på ena sidan koden DL 90.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Dilzem 120 mg: Vit eller nästan vit, kapselformad, filmdragerad tablett, mått: 6 x 14 mm, brytskåra på båda sidorna, på ena sidan koden DL 120.
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/dag. T.o.m. en dygnsdos på 480 mg har använts tryggt.

1 depottablett 2 gånger per dag. Som startdos passar 90 mg 2 gånger per dag. Dosen kan höjas enligt svar till 180 mg 2 gånger per dag.

För äldre patienter eller patienter med leversjukdom ska behandlingen inledas med mindre doser: en halv 90 mg depottablett 2 gånger per dag.

Administreringsätt

Läkemedlet intas oralt. Depottabletterna kan vid behov halveras utan att deras långtidsverkan minskar.

Pediatrisk population

Inga data om behandlingserfarenheter med barn.

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 och digitalisintoxikation
- vänsterkammarsvikt med associerad lungkongestion
- svår hypotension (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- känd 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 dessutom iaktas om diltiazem används samtidigt med betablockerare eller andra läkemedel som försvagar AV-ledningen eller hjärtats kontraktilitet (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.

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

Hos äldre patienter och patienter med lever- eller njursvikt kan koncentrationen av diltiazem i plasma stiga. Kontraindikationerna och varningarna bör iaktas och patienterna bör övervakas noggrant 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 ska 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 det användas med försiktighet hos patienter med risk för tarmobstruktion. Hos patienter med förlängd eller kronisk diarré (t.ex. *colitis ulcerosa* eller mb. Crohn) och försnabbad passage kan absorptionen av diltiazem försvagas.

Dilzem-depottabletterna innehåller som hjälpämnen laktos (85,5 mg/90 mg tablett, 114,0 mg/120 mg tablett) och sackaros (0,6 mg/90 mg tablett, 0,8 mg/120 mg tablett). 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).

Ivabradin: Samtidig användning med ivabradin är kontraindicerat, eftersom diltiazem ökar den pulssänkande 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 iakttas under samtidig användning av följande läkemedel:

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

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

Teofyllin: Höjer plasmakoncentrationen av teofyllin.

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

Amiodaron, digoxin: Risken för bradykardi stiger. Ökad förlamande effekt på AV-ledning. Försiktighet ska vidtas vid samtidig användning med diltiazem, särskilt hos 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 bör övervakas och vid behov bör dosen ändras. Karbamazepin kan sänka plasmakoncentrationen av diltiazem.

Rifampicin: I början av rifampicinbehandlingen kan plasmakoncentrationen av diltiazem sjunka. Patienter bör övervakas noggrant vid påbörjandet och avslutandet av rifampicinbehandlingen.

H₂-blockerare (ranitidin): Höjer plasmakoncentrationen av diltiazem. Patienter som använder diltiazem bör övervakas noggrant vid påbörjandet och avslutandet av behandling med H₂-blockerare. Ändringar i doseringen av diltiazem kan behövas.

Ciklosporin: Ökning av plasmakoncentrationerna av ciklosporin. Det rekommenderas att man sänker ciklosporindosen, övervakar njurarnas funktion och plasmakoncentrationerna av ciklosporin, och 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 retledning med försiktighet hos patienter som får diltiazembehandling. Andra antihypertensiva läkemedels effekt kan också öka på grund av diltiazem.

Diltiazem metaboliseras av cytokrom CYP3A4-enzymet. Vid samtidig användning med 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. Samtidig användning av andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 (såsom makrolider, fenytoin, buspiron, nifedipin, sirolimus, takrolimus, alfentanil, cisaprid och HIV-proteasinhistorer) 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): Hämmning av metylprednisolonets metabolism (CYP3A4) och P-glykoprotein. Patienter som börjar ta metylprednisolon bör övervakas noggrant och dosförändringar är möjliga.

Statiner: Diltiazem hämmar CYP3A4 och den har konstaterats signifikant höja vissa statiners (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 bör om möjligt ordineras statiner som inte metaboliseras via CYP3A4, eller tecken och symptom på eventuell statintoxicitet bör övervakas noga.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast lite information om användning av diltiazem hos gravida kvinnor. I djurförsök har det upptäckts ökad fosterdödlighet och ökad missbildningsfrekvens. Användning av Dilzem rekommenderas inte under graviditet eller för behandling av kvinnor som kan bli gravida och inte använder preventivmedel.

Amning

Diltiazem utsöndras väl i människans bröstmjölk så Dilzem ska inte användas vid amning. Ifall det är nödvändigt att använda diltiazem ska amningen avslutas under Dilzembehandlingen.

Fertilitet

Kalciumhämmare kan nedsätta fertiliteten hos män, vilket ska 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 det inga uppgifter om att diltiazem skulle försämra prestationsförmågan i trafiken eller i arbetet.

4.8 Biverkningar

Följande frekvenskategorier för biverkningar används:

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	
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, skänkelblock kan förekomma), palpitationer	Bradykardi	Sinusalrest, 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	Tandköttshyperplasi
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

					hudutslag med eventuell feber, lupusliknande syndrom
Njurar och urinvägar				Polyuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Gynekomasti
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Perifert ödem	Sjukdomskänsla			

Enskilda fall av granulomatös hepatit, plötslig njursvikt och paralytisk ileus har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: 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 hos vuxna. Hos äldre har 2,6 g och hos vuxna 5,9 g diltiazem orsakat en allvarlig förgiftning och hos 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 och akut njurskada; sinusbradykardi som kan förekomma med isorytmisk dissociation, sinusarrest, störningar i AV-ledningen och hjärtstillestånd. Även njursvikt, trötthet, irritation, sömnhet, hypotermi, hyperglykemi och illamående kan förekomma som symptom.

Det finns ingen specifik antidot mot diltiazem. Behandlingen beror på mängden av läkemedlet 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. Blodtryckssänkning 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, bensodiazepinderivat, ATC-kod: C08DB01.

Diltiazem är ett bensodiazepinderivat som effektivt blockerar 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 även

kalciühämmarnas) 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 sinusknutastimulans. Diltiazem hämmar retledningen 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 det totala flödet i friska koronarkärl vanligtvis inte, men i konstringerade kärl har förbättrat blodflöde konstaterats. Diltiazem hämmar effektivt vasospasm orsakad av ergometrin. I djurförsök 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 hos 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 formuleringar och är inte dosberoende i kliniska doser. Absorptionen från depottabletter sker långsammare än från konventionella tabletter, men även med denna formulering uppnås toppkoncentrationer redan ca 2–3 timmar efter läkemedelsintaget (med 90 mg engångsdos är C_{max} 50–65 ng/ml).

Diltiazem binder sig till ca 80 % till människans proteiner, varav andelen albumin är endast ca 40 %. Inget av de testade läkemedlen har konstaterats påverka proteinbundenheten. Diltiazem distribueras kraftigt i vävnaderna. Läkemedlets skenbara distributionsvolym är 5 l/kg och central distributionsvolym 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 uppnås jämvikt på tre dagar. Med en dos på 120–300 mg/dygn varierar plasmakoncentrationen i jämvikt mellan 20–200 ng/ml (minimal terapeutisk koncentration är ca 70–100 ng/ml).

Diltiazem metaboliseras främst via cytokrom CYP3A4-enzymet. Det 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 diltiazemets 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. Total clearance för diltiazem är 0,7–1,3 l/kg/h. I urin har man hittat fem okonjugerade metaboliter, varav två även förekommer konjugerade. Elimineringen av diltiazem följer I-gradens kinetik. Räknet 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. Depottabletternas stomme avlägsnas som hel via avföringen.

Det har inte konstaterats förändringar i diltiazemets 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 diltiazemets 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; 30, 100 och 200 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Dilzem 90 mg: 10983

Dilzem 120 mg: 9508

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Dilzem 90 mg:

Datum för det första godkännandet: 24 maj 1993

Datum för den senaste förnyelsen: 25 april 2008

Dilzem 120 mg:

Datum för det första godkännandet: 8 juli 1987

Datum för den senaste förnyelsen: 25 april 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.3.2023