

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cardizem Retard 90 mg depottablett
Cardizem Retard 120 mg depottablett
Cardizem Retard 180 mg depottablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 90 mg, 120 mg eller 180 mg diltiazemhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: sackaros.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett.

90 mg: Vit, konvex, rund tablett (diameter 9 mm).
120 mg: Vit, konvex, rund tablett (diameter 10 mm).
180 mg: Vit, konvex, rund tablett (diameter 11 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Angina pectoris, högt blodtryck.

4.2 Dosering och administreringsätt

Depottabletterna får inte delas eller tuggas. Doseringen är individuell.

Angina pectoris

Lämplig startdos är 90 mg två gånger per dygn. Efter två veckors behandling kan dosen småningom ökas till maximalt 360 mg, fördelat på två administreringstillfällen per dygn. Vanlig dos är 240 mg/dygn.

Högt blodtryck

Lämplig startdos är 90–120 mg två gånger per dygn. Efter två veckors behandling kan dosen småningom ökas till maximalt 360 mg, fördelat på två administreringstillfällen per dygn. Vanlig dos är 240–360 mg/dygn.

4.3 Kontraindikationer

Diltiazem är kontraindicerat hos patienter med:

- sick sinus syndrom utan fungerande ventrikulär pacemaker
- AV-block av grad II eller III utan fungerande ventrikulär pacemaker
- svår bradykardi (< 40 slag/min)
- vänsterkammarsvikt med lungstas

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- samtidig dantroleninfusion (se avsnitt 4.5).

Hjärtsvikt i dålig terapeutisk balans, kardiogen chock, akut hjärtinfarkt, hypotension.

Samtidig användning av ivabradin (se avsnitt 4.5).

Parenterala produkter: Diltiazem ska inte heller ges intravenöst om patienten har en extra aberrant retledningsbana (kort PQ-tid/Wolff-Parkinson-Whites syndrom/Lown-Ganong-Levines syndrom) och som utvecklar förmaksflimmer eller förmaksfladder.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet måste iakttas hos patienter vid vänsterkammarsvikt, bradykardi (risk för exacerbation) eller vid AV-block av grad I som bekräftats med EKG (risk för exacerbation och i sällsynta fall utveckling av fullständigt block).

Före allmän anestesi ska anestesiologen informeras om pågående behandling med diltiazem hos patienten. I samband med anestetika kan kalciumkanalblockerare förstärka nedsättningen av hjärtats kontraktilitet, konduktivitet och automaticitet samt orsaka vasodilatation.

Ökade plasmakoncentrationer av diltiazem kan ses hos äldre och hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Kontraindikationerna bör beaktas och i synnerhet i början av behandlingen ska försiktighet iakttas och hjärtfrekvens monitoreras.

Kalciumantagonister som diltiazem kan förknippas med humörsvängningar, inklusive depression.

Liksom andra kalciumantagonister har diltiazem en hämmande effekt på tarmmotiliteten och ska därför användas med försiktighet hos patienter med risk för att utveckla tarmobstruktion. Rester av depottabletter kan hittas i avföring. Detta har dock ingen klinisk relevans.

Aortastenos, hypotension, samtidig användning av betablockerare, digitalisintoxikation.

Vid nedsatt leverfunktion får diltiazem användas endast om det är absolut nödvändigt. Särskild försiktighet ska då iakttas vid dosering och behandlingseffekten ska övervakas noga.

Kalciumantagonister kan orsaka nedsatt fertilitet hos män. Detta ska tas i beaktande om oförklarlig infertilitet konstateras hos en man som använder kalciumantagonister. Fertilitet återställs fullständigt efter avslutad behandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerad kombinationsbehandling:

Dantroleninfusion: Letalt kammarflimmer har konstaterats hos djur efter samtidig administrering av verapamil och dantrolen. Kombinationen kalciumantagonist och dantrolen kan därför vara farlig (se avsnitt 4.3).

Ivabradin: Samtidig användning av ivabradin är kontraindicerad på grund av att diltiazem förstärker den hjärtfrekvenssänkande effekten av ivabradin (se avsnitt 4.3).

Kombinationsbehandling som kräver försiktighet:

Litium: Risken för ökad litiuminducerad neurotoxicitet ökar.

Nitrater: Ökade hypotona effekter och svaghet (additiv vasodilaterande effekt):
Hos alla patienter som får behandling med kalciumantagonister ska nitratderivater endast sättas in i stegvis ökande doser.

Teofyllin: Teofyllinkoncentrationen i plasma ökar.

Alfaantagonister: Ökade antihypertensiva effekter:
Samtidig behandling med alfaantagonister kan orsaka eller försämra hypotension. En kombination av diltiazem och en alfaantagonist ska endast övervägas om noggrann monitorering av blodtrycket är möjlig.

Amiodaron, digoxin: Ökad risk för bradykardi:
Försiktighet ska iaktas när dessa kombineras med diltiazem, särskilt hos äldre patienter och vid höga doser.
Som andra kalciumantagonister kan diltiazem öka digoxinkoncentrationen i plasma till följd av en något minskad digoxin clearance.

Betablockerare: Eventuella arytmier (bradykardi, sinusarrest), sinoatrial och AV-retledningsstörning och hjärtsvikt (synergistisk effekt). Samtidig användning kräver noggrann klinisk övervakning och EKG-monitorering, särskilt i början av behandlingen.

Enligt farmakologiska studier är det uppenbart att diltiazem och betablockerare eller hjärtglykosider har en additiv effekt vilket förlänger AV-tiden.

Andra antiarytmika: Eftersom diltiazem har antiarytmiska egenskaper rekommenderas inte samtidig användning av andra antiarytmika (ökad risk för biverkningar på hjärtat). Samtidig användning kräver noggrann klinisk övervakning och EKG-monitorering.

Karbamazepin: Karbamazepinkoncentrationen i plasma ökar:
Mätning av karbamazepinkoncentrationen i plasma rekommenderas samt dosjustering vid behov.

Rifampicin: I början av behandling med rifampicin finns det en risk för minskad diltiazemkoncentration i plasma:
Patienter ska övervakas noga vid insättning och utsättning av behandling med rifampicin.

H₂-receptorblockerare (cimetidin, ranitidin): Diltiazemkoncentrationen i plasma ökar:
Patienter som står på diltiazembehandling ska övervakas noga vid insättning och utsättning av behandling med H₂-receptorblockerare. Dygnsdosen av diltiazem kan behöva justeras.

Ciklosporin: Ciklosporinkoncentrationen i plasma ökar:
Minskning av ciklosporindosen, övervakning av njurfunktionen, mätning av ciklosporinkoncentrationen i plasma och justering av ciklosporindosen rekommenderas under kombinationsbehandling och efter utsättning av kombinationsbehandlingen.

Allmän information som ska beaktas:

Med tanke på eventuella additiva effekter ska försiktighet iaktas och dosen justeras noggrant hos patienter som samtidigt med diltiazem får andra läkemedel som påverkar hjärtats kontraktilitet och/eller retledningssystem.

Diltiazem metaboliseras i huvudsak via CYP3A4. Samtidig användning av en mer potent CYP3A4-hämmare orsakar en måttlig ökning av diltiazemkoncentrationen i plasma (under 2-faldig ökning). Diltiazem är också en hämmare av isoformen CYP3A4. Samtidig administrering av CYP3A4-substrat kan leda till en ökning av koncentrationen av någotdera läkemedel i plasma. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare kan leda till en minskning av diltiazemkoncentrationen i

plasma.

Bensodiazepiner (midazolam, triazolam): Diltiazem orsakar en avsevärd ökning av midazolam- och triazolamkoncentrationen i plasma och förlänger deras halveringstid. Särskild försiktighet ska iakttas då kortverkande bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 ordineras till patienter som står på diltiazembehandling.

Diazepam: Samtidig användning av diazepam minskar diltiazemkoncentrationen i serum, vilket troligtvis beror på minskad absorption.

Kortikosteroider (metylprednisolon): Hämmning av metylprednisolons metabolism (CYP3A4) och hämmning av P-glykoprotein:

Patienten ska övervakas vid insättning av behandling med metylprednisolon. Dosen av metylprednisolon ska justeras vid behov.

Statiner: Diltiazem är en CYP3A4-hämmare och har visat sig kunna öka AUC-värdet hos vissa statiner signifikant. Risken för myopati och rabdomyolys kan öka vid samtidig användning av diltiazem och statiner som metaboliseras via CYP3A4. Om möjligt ska statiner som inte metaboliseras via CYP3A4 användas med diltiazem. I annat fall krävs noggrann övervakning avseende tecken och symtom på eventuell statintoxicitet.

mTOR-hämmare (målprotein av rapamycin hos däggdjur): Efter samtidig administrering av 10 mg (oral lösning) sirolimus och 120 mg diltiazem, sågs en 1,4-faldig ökning av C_{max} för sirolimus (CYP3A4-substrat) och en 1,6-faldig ökning av AUC. Diltiazem kan öka everolimuskoncentrationen i blodet genom att minska metabolismen via CYP3A4 eller efflux av everolimus från intestinala celler via p-glykoprotein. En dossänkning av mTOR-hämmare (såsom sirolimus, temsirolimus, everolimus) kan vara nödvändig vid samtidig användning av diltiazem.

Nifedipin: Samtidig administrering av nifedipin ska undvikas eftersom diltiazem minskar clearance av nifedipin med minst 50 %.

Halotan: Vid allmän anestesi ska eventuell interaktion mellan diltiazem och halotan beaktas, även om en interaktion hos människa inte entydigt har kunnat fastställas.

Fenytoin, imipramin, teofyllin: Samtidig användning av dessa läkemedel förstärker effekten av diltiazem.

Ingen effekt på terapeutisk koncentration av diltiazem

I studier om plasmaproteinbindning har observerats att varken fenylbutazon, hydroklortiazid, propranolol, salicylsyra eller warfarin påverkar den terapeutiska koncentrationen av diltiazem.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns begränsad mängd data från användningen av diltiazem i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter hos vissa djurarter (råtta, mus, kanin). Diltiazem rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se även avsnitt 5.3).

Diltiazem utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Amning ska undvikas under behandlingen och barnet matas på ett alternativt sätt om användning av diltiazem är kliniskt nödvändigt under amning. Det finns inte tillräckligt med information om läkemedlet utsöndras i bröstmjolk för bedömning av effekter på barnet.

Kalciumantagonister kan hämma prematura kontraktioner av livmodern. Säkra belägg saknas dock för att förlossningen skulle fördröjas från fullgången tid. Risk för nedsatt blodcirkulation i livmodern kan

uppkomma vid för stark hypotensiv effekt hos modern som orsakar en omfördelning av blodflödet på grund av perifer vasodilatation. Detta kan orsaka en risk för hypoxi hos fostret.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På basis av de biverkningar som rapporterats, såsom yrsel (vanligt) och illamående (vanligt), kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner påverkas. Inga studier om förmågan att framföra fordon och använda maskiner har dock genomförts.

4.8 Biverkningar

Enligt publicerade studier tolereras diltiazem väl.

Cirka 5 % av patienterna kan uppleva biverkningar, framför allt relaterade till produktens vasodilaterande egenskaper, såsom huvudvärk, illamående, yrsel samt ankelsvullnad. Hos cirka 2 % kan allergiskt ödem förekomma, orsakat av läkemedlet.

Följande CIOMS-frekvensklassifikation används, om möjligt: Mycket vanlig ($\geq 1/10$); Vanlig ($\geq 1/100, < 1/10$); Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); Sällsynt ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

	Mycket vanlig	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>					Trombocytopeni
<i>Metabolism och nutrition</i>			Anorexi		
<i>Psykiska störningar</i>			Nervositet, sömnlöshet, hallucinationer	Förvirring, sömnstörningar	Humörsvängningar (inklusive depression)
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Huvudvärk, yrsel	Amnesi, parestesier, somnolens, synkope, darrning		Extrapiramidala symtom
<i>Ögon</i>			Nedsatt syn, ögonirritation		
<i>Öron och balansorgan</i>			Tinnitus		
<i>Hjärtat</i>		AV-block (av grad I, II eller III; grenblock), palpitationer, sinusbradykardi	Bradykardi, arytmier	Angina pectoris, extrasystoli, takykardi	Sinusarrest, kongestiv hjärtsvikt
<i>Blodkärl</i>		Rodnad och värmekänsla i ansiktet	Ortostatisk hypotension	Hypotension	Vaskulit (inklusive leukocytoklastisk vaskulit)
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			Andnöd, näsblod, nästäppa		
<i>Magtarmkanalen</i>		Förstoppning, dyspepsi, buksmärta, illamående	Kräkningar, diarré	Muntorrhet	Gingival hyperplasi
<i>Lever och gallvägar</i>			Ökade leverenzymvärden (ASAT, ALAT, LD och AFOS)	Granulomatös leversjukdom	Hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Erytem, klåda	Petekier	Urtikaria	Fotosensitivetsreaktion (inklusive likenoid keratos i hudområden som exponerats för

					solljus), angioödem, utslag, erythema multiforme (inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys), svettningar, exfoliativ dermatit, akut generaliserad exantematisk pustulos, sporadiskt fjällande erytem med eller utan feber
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>		Ledsvullnad	Muskelsmärta	Artralgi	
<i>Njurar och urinvägar</i>			Nokturi, polyuri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Sexuell funktionsstörning		Gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>	Perifert ödem	Illamående, kraftlöshet, trötthet	Gångstörning		
<i>Undersökningar</i>			CK-stegring, viktökning		

Hyperglykemi har rapporterats hos vissa diabetiker som står på diltiazembehandling.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

De kliniska effekterna av akut överdosering innefattar: tilltagande hypotoni, eventuellt resulterande i kollaps, sinusbradykardi, med eller utan isorytmiskt block, AV-retledningsstörningar och nedsatt njurfunktion.

Behandlingen sker på sjukhus och inkluderar ventrikelsköljning och/eller osmotisk diures.

Retledningsstörningar kan behandlas med tillfällig pacing. Föreslagna korrigerande behandlingar: atropin, vasopressorer, inotropa medel, glukagon och kalciumglukonatinfusion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonister med direkt hjärtsektiv effekt, **ATC-kod:** C08DB01

Den aktiva substansen i Cardizem är diltiazem som är ett bensodiazepinderivat i form av en enantiomer. Diltiazem fungerar i huvudsak genom hämning av flödet av kalciumjoner i långsamma kalciumkanaler av L-typ, särskilt i hjärtmuskulatur och glatt muskulatur i kärl, samt genom att påverka kalciumbalansen i celler. Diltiazem förlänger refraktärperioden och överledningen i atrioventrikulärknutan (AH-intervallet). Sinusknutans pacingfrekvens minskar medan dess återhämtningstid inte påverkas signifikant. Wenckebachs block i förmaken förlängs medan överledningen mellan His bunt och kamrarna inte påverkas. Experimentellt har diltiazem visats förlänga impulsöverledningen från förmaket till His bunt (AH-tiden) med 20–25 %. Överledning av impulser från kammare till förmak (VA-tiden) förlängs på motsvarande sätt.

Kalciumantagonister påverkar inte lipidkoncentrationen i serum. Kalciumjoner är nödvändiga för insulinabsorptionen. Behandling med diltiazem kan teoretiskt påverka glukosmetabolismen på ett ogynnsamt sätt. I enstaka fall kan detta ha klinisk relevans.

Det finns begränsad erfarenhet av kombinationsbehandling med diltiazem och betablockerare.

Effekt vid högt blodtryck

Hämning av flödet av kalciumjoner relaxerar den glatta muskulaturen i blodkärlen och utvidgar blodkärlen med minskat perifert motstånd som följd. Inga långtidsundersökningar finns tillgängliga om hur detta påverkar morbiditeten och mortaliteten.

Diltiazem kan vid behov kombineras med diuretika och ACE-hämmare.

Effekt vid angina pectoris

Genom att flödet av kalciumjoner blockeras hämmas kontraktionen i koronarkärl och perifera kärl. Diltiazem ökar hjärtats tillgång på blod och syre genom koronarkärldilatation och hjärtfrekvenssänkning. Å andra sidan minskar hjärtats blod- och syrebehov genom sänkning av hjärtfrekvensen och avtagande afterload. Diltiazem kan vid behov administreras tillsammans med nitroglycerin och andra nitroföreningar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Diltiazem har en icke-linjär kinetik, vilket medför att en dosändring inte alltid leder till förväntad effekt. Cardizem Retard-depottabletter har en biologisk tillgänglighet på cirka 40 %. Med Cardizem Retard-depottabletter uppnås maximal plasmakoncentration 4–6 timmar efter administrering. Cirka 80 % av diltiazem binds till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är cirka 3 l/kg. Halveringstiden för diltiazem är 3–6 timmar och s.k. steady-state uppnås 2–3 dagar efter insättning av behandling. Clearance är 12 ml/min/kg. Huvudmetaboliterna desmetyldiltiazem och desacetyldiltiazem har vid terapeutisk dosering en plasmakoncentration som är 40 % respektive 10–20 % av moderssubstansens koncentration. Metaboliterna har mindre än hälften av diltiazems koronarkärldilaterande effekt.

Cirka 70 % av diltiazem utsöndras i urinen, huvudsakligen som metaboliter. Det finns inga detaljerade studier på effekten av diltiazembehandling hos patienter med nedsatt leverfunktion. På grund av den omfattande första passage-metabolismen av diltiazem rekommenderas en dosreduktion hos patienter med levercirros. Eftersom endast en liten fraktion av de hepatiska metaboliterna av diltiazem utsöndras via njurarna krävs ingen dosreduktion hos patienter vid nedsatt njurfunktion.

Cardizem Retard-depottabletter innehåller diltiazem i en kärna omgiven av ett olösligt poröst polymermembran. Porerna blottas när mikroniserade sackarospartiklar i polymermembranet löses av magsaften. Genom porerna diffunderar magsaften in i tabletkärnan och löser upp diltiazem som sedan frisätts genom porerna i polymermembranet med en jämn hastighet. Därmed resulterar behandling med depottabletter i en jämnare plasmakoncentration under längre tid än vid behandling med vanliga tabletter. Det vita polymermembranet utsöndras oförändrat genom magtarmkanalen i avföringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kalciumblockerare har konstaterats ha embryotoxiska och/eller teratogena effekter hos många djurarter. Dessa effekter visar sig främst som distala skelettmissbildningar. Under graviditet får Cardizem Retard-depottabletter därför endast användas på strikt indikation och sedan moderns behov av behandling vägts mot eventuella risker för fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna

Natriumdivätecitrat

Sackaros

Povidon

Magnesiumstearat

Makrogol 6000

Dragering:

Sackaros

Polymerbeläggning

Acetyltributylcitrat

Ricinolja, polymeriserad

Natriumvätekarbonat

Etylvanillin

Titandioxid, E 171

6.2 Inkompatibiliteter

Inga.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

90 mg: 100 och 200 tabletter i HDPE-plastburk.

120 mg: 100 och 200 tabletter i HDPE-plastburk.

180 mg: 100 tabletter i HDPE-plastburk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

90 mg: 9509
120 mg: 9510
180 mg: 10433

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:
90 mg och 120 mg: 8.7.1987
180 mg: 3.4.1991
Datum för den senaste förnyelsen: 3.5.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.3.2020