

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dilmin 60 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Diltiatseemihydrokloridi 60 mg
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti toispuolisella jakouralla ja merkinnällä D/L, halkaisija 10 mm.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Angina pectoris, Prinzmetalin angina, hypertensio, kammiovasteen harventaminen eteisvärinässä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus tulee säätää yksilöllisesti.

Keskimääräinen tarvittava annos on 180–240 mg päivässä jaettuna 3-4 osa-annokseen. 480 mg:n vuorokausiannosta on vielä käytetty turvallisesti.

Aloituserä annos yleensä 60 mg 3–4 kertaa päivässä.

Ikäkkäille potilaille tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille hoito tulee aloittaa pienemmillä annoksilla: ½ tablettia (30 mg) 3-4 kertaa päivässä.

Hoitokokemukset lapsilla puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys diltiatseemille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sairas sinus -oireyhtymä, ellei potilaalla ole toimivaa tahdistinta.
- Kompensoimaton sydämen vajaatoiminta.
- II ja III asteen eteiskammiokatkos, ellei potilaalla ole toimivaa tahdistinta.
- Kardiogeeninen sokki.
- Akuutti sydäninfarkti.
- Vaikea-asteinen bradykardia (syke alle 40 lyöntiä minuutissa).
- Vasemman kammion vajaatoiminta, johon liittyy keuhkojen verentungos
- Eteislepatus tai -värinä WPW-oireyhtymän yhteydessä.
- Vaikea hypotensio.

- Digitalisintoksiikaatio.
- Dantroleeni-infuusion samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5)
- Ivabradiinin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5)
- Raskaus tai imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vanhuksilla riittävä hoitovaste saavutetaan normaaliannosta selvästi alemmilla annoksilla. Varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa diltiatseemia potilaille, joilla on heikentynyt munuais- tai maksatoiminta. Iäkkäillä potilailla diltiatseemin eliminaatio voi hidastua. Vasta-aiheet ja varotoimet tulisi huomioida erityisen tarkasti ja huolellista, erityisesti sykkeen, seurantaa, tulisi noudattaa hoidon alussa.

Diltiatseemia on käytettävä varoen, jos potilaalla on sydämen (vasemman kammion) vajaatoiminta, vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma, taipumusta bradykardiaan (bradykardian pahenemisen riski) tai elektrokardiogramilla todettu ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos (pahenemisen riski, sekä harvoin täydellinen katkos). Muutoinkin on noudatettava varovaisuutta jos potilaalla on taipumusta AV-johtumisen hidastumiseen, tai jos potilas käyttää muita AV-johtumiseen tai sydämen supistusvireyteen vaikuttavia lääkkeitä (ks. myös 4.5). Johtumishäiriöiden riski kasvaa käytettäessä normaalia suurempia annoksia.

Hoitohenkilökuntaa on informoitava diltiatseemihoidosta ennen yleisanestesiaa. Anesteetit heikentävät sydämen supistuvuutta, johtokykyä, automaattista toimintaa ja verisuonten laajenemista ja kalsiumkanavan salpaajat saattavat lisätä tätä vaikutusta.

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

Kalsiumkanavan salpaajien, kuten diltiatseemin, käyttöön saattaa liittyä mielialan vaihteluja, mukaan lukien masennus.

Kuten muillakin kalsiumkanavan salpaajilla, myös diltiatseemilla on suolen motiliteettia estävä vaikutus. Siksi sitä tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on suolitukoksen riski.

Ns. kalsiumestäjillä saattaa olla miehen hedelmällisyyttä alentava vaikutus. Tämä tulee ottaa huomioon, jos kalsiumestäjää käyttävällä miehellä todetaan selittämätöntä lapsettomuutta. Hedelmällisyyden heikkeneminen on palautuvaa.

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi- imetymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diltiatseemilla on paljon farmakodynaamisia ja farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diltiatseemin potensioi muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta (mm. alfa-antagonistit, nitraatit). Samanaikainen hoito alfa-antagonisteilla saattaa aiheuttaa hypotension tai pahentaa sitä. Alfa-antagonistin ja diltiatseemin yhteiskäyttöä tulisi harkita ainoastaan jos verenpainetta seurataan huolellisesti. Diltiatseemilla on additiivinen verisuonia laajentava vaikutus nitraattien kanssa, mikä johtaa lisääntyneeseen verenpaineen laskuun ja heikotukseen. Kaikilla kalsiumantagonisteilla hoidetuilla potilailla nitraattihoito tulisi aloittaa vähitellen kasvavin annoksin.

Mahdollisten additiivisten vaikutusten vuoksi varovaisuus ja huolellinen annoksen sovittaminen on tarpeen potilailla jotka saavat diltiatseemia ja jotakin muuta sydämen supistuvuuteen ja/tai johtamiskykyyn vaikuttavaa lääkeainetta. Diltiatseemi potensioi mm. beetasalpaajien tai digoksiinin vaikutuksia. Yhteiskäyttö voi johtaa bradykardiaan ja AV-johtumisen häiriöihin (sinoatriaali- ja eteis-kammiojohtumisen häiriöt, sydämen vajaatoiminta). Diltiatseemin ja betasalpaajan yhdistelmää saa käyttää ainoastaan huolellisen kliinisen ja EKG-seurannan yhteydessä. Tarkkaa seuranta tulisi noudattaa erityisesti hoidon alussa. Diltiatseemia käyttäville potilaille ei saa antaa beetasalpaajia suonensisäisesti (muualla kuin tehohoito-olosuhteissa). Amiodaronin tai digoksiinin käytössä diltiatseemin kanssa on noudatettava varovaisuutta erityisesti vanhuksilla ja käytettäessä korkeita annoksia. Koska diltiatseemilla on rytmihäiriötä lievittävä vaikutus, sen käyttöä muiden rytmihäiriölääkkeiden kanssa ei suositella (additiivinen sydänhaittavaikutusten riskin lisääntyminen). Tällaista yhdistelmää tulisi käyttää ainoastaan huolellisen kliinisen ja EKG-seurannan yhteydessä.

Halotaanin ja diltiatseemin yhteiskäytössä on eläinkokeissa havaittu sydäntä lamaava vaikutusta, mm. bradykardiaa ja hypotensiota. Ihmisellä ei ole raportoitu vastaavaa.

Dantroleeni-infusion ja samanaikaisen verapamiilin suonensisäisen käytön yhteydessä on eläimillä säännöllisesti havaittu hengenvaarallista kammiovärinää. Kalsiumantagonistin ja dantroleenin yhdistelmä saattaa siten olla vaarallinen (ks. kohta 4.3).

Ivabradiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska diltiatseemi lisää ivabradiinin sykettä alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Litiumin aiheuttaman neurotoksisuuden riski saattaa lisääntyä yhteiskäytössä diltiatseemin kanssa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat paitsi lukuisia myös kliinisesti erittäin merkittäviä ja monesti liittyvät kapean terapeuttisen leveyden omaaviin lääkeaineisiin.

Diatsepaami vähentää diltiatseemin imeytymistä, jolloin diltiatseemin seerumipitoisuus pienenee.

Diltiatseemin metaboliaan vaikuttavat lääkkeet:

Diltiatseemi metaboloituu pääosin sytokromi CYP 3A4-entsyymin välityksellä. Diltiatseemin ja voimakkaamman CYP3A4:n estäjän yhteiskäytössä diltiatseemin plasmapitoisuudessa on havaittu kohtalaista (alle kaksinkertaista) kasvua. Diltiatseemi on myös CYP3A4 isoformin estäjä. Yhtäaikainen käyttö muiden CYP3A4:n substraattien kanssa saattaa johtaa kumman tahansa lääkeaineen plasmapitoisuuden kasvuun.

Simetidiini, CYP3A4 entsyymin estäjänä voi nostaa diltiatseemin plasmapitoisuutta. Myös ranitidiini saattaa lisätä diltiatseemin plasmapitoisuutta. Diltiatseemia käyttäviä potilaita tulisi seurata huolellisesti H₂-salpaajien käytön aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä. Diltiatseemin annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Muiden CYP3A4-entsyymiä estävien lääkeaineiden, kuten makrolidiantibioottien (erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini), atsolisienilääkkeiden (ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli), fluoksetiin, tamoksifeenin ja nifedipiinin, osalta vaikutuksen voidaan olettaa olevan samankaltainen. Monet HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet ovat voimakkaita CYP3A4 inhibiittoreita.

Sytokromi CYP3A4- entsyymiä indusoivien lääkeaineiden, kuten karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja rifampisiin samanaikainen käyttö saattaa indusoida diltiatseemin metaboliaa. Potilasta tulisi seurata huolellisesti rifampisiinihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Lääkkeet, joiden metaboliaan diltiatseemi vaikuttaa:

Diltiatseemi saattaa estää sytokromi CYP3A4-entsyymillä välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa. Diltiatseemi on myös P-glykoproteiinitransportterin inhibiittori ja substraatti, joten se saattaa muuttaa tämän transportterin substraattien farmakokinetiikkaa.

Seuraavien lääkeaineiden plasmapitoisuuksia sekä vaikutusta ja haittavaikutuksia on seurattava: karbamatsepiini, fenytoiini, siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi, digoksiini ja teofylliini. Karbamatsepiinilla suositellaan plasmapitoisuuksien seurantaa ja annos tulee sovittaa tarvittaessa. Siklosporiinin annoksen vähentämistä, munuaisten toiminnan ja siklosporiinipitoisuuden seurantaa suositellaan. Annosta tulee sovittaa yhdistelmähoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen.

Samanaikaisesti diltiatseemin kanssa käytettyinä sytokromi CYP 3A4 – entsyymillä välityksellä metaboloituvien HMG-CoA- reduktasin estäjien, kuten simvastatiinin, atorvastatiinin, lovastatiinin ja serivastatiinin, annostusta on tarvittaessa pienennettävä ja raskauden mahdollisuus pidettävä mielessä. Mahdollisuuksien mukaan diltiatseemin kanssa tulisi määrätä statiinia joka ei metaboloidu CYP3A4:n kautta. Muutoin on seurattava tarkoin potilaan oireita mahdollisen statiinin toksisuuden vuoksi.

Seuraavien lääkeaineiden plasmapitoisuudet voivat nousta samanaikaisessa käytössä: nifedipiini, felodipiini, kinidiini, propranololi, metoprololi, imipramiini, nortriptyliini, sildenafili, buspironi, osa bentsodiatsepeineista (midatsolaami, triatsolaami, diatsepaami), alpratsolaami, alfentaniili ja sisapridi.

Käytettäessä diltiatseemia yhdessä midatsolaami- tai triatsolaamivalmisteiden kanssa nukahtamislääkkeiden huippupitoisuus kasvaa, puoliintumisaika pitenee, vaikutusaika pitenee ja uni syvenee. Nukahtamislääkkeiden pidentynyt vaikutusaika voi aiheuttaa ongelmia liikenteessä ja tarkkuutta vaativien koneiden käytössä. Jos diltiatseemia käyttävälle potilaalle halutaan määrätä unilääkkeeksi midatsolaamia tai triatsolaamia, tulee unilääkkeen annos pienentää puoleen alkuperäisestä annoksesta. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä CYP3A4:n kautta metaboloituvaa bentsodiatsepeiniä diltiatseemia käyttäville potilaille.

Diltiatseemi estää metyyliiprednisolonin metaboliaa (CYP3A4) ja P-glykoproteiinia. Potilasta tulisi seurata tarkoin metyyliiprednisolonihoidon aloittamisen yhteydessä. Metyyliiprednisolonin annoksen sovittaminen saattaa olla tarpeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Diltiatseemin käytöstä raskauden aikana on hyvin niukasti tietoa. Diltiatseemin on todettu aiheuttavan epämuodostumien lisääntymistä koe-eläimillä (rotta, hiiri, kani). Diltiatseemin käyttöä ei siksi suositella raskauden aikana, eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille. Raskauden mahdollisuus on poissuljettava ennen Dilmin-hoidon aloittamista.

Imetys

Diltiatseemi erittyy pieninä määrinä äidinmaitoon. Siksi imetystä tulisi välttää tämän lääkkeen käytön aikana. Jos lääkkeen käyttö katsotaan lääketieteellisistä syistä välttämättömäksi, lasta tulisi ruokkia muulla tavoin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Diltiatseemi saattaa etenkin hoidon alussa aiheuttaa verenpaineen laskuun liittyvää huimausta (yleistä) tai väsymystä (yleistä) ja täten haitata autolla ajoa ja suoritumista tarkkuutta vaativista toimista. Jos näitä oireita ilmenee, autolla ajosta tai muista tarkkuutta vaativista suorituksista on syytä pidättäytyä. Hyvän hoitotasapainon vallitessa nämä vaikutukset ovat epätodennäköisiä. Tutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty.

On syytä huomata, että diltiatseemin samanaikainen käyttö midatsolaamia tai triatsolaamia sisältävien nukauttamislääkkeiden kanssa saattaa alentaa suorituskykyä seuraavanakin päivänä. (ks. 4.5).

4.8 Haittavaikutukset

Tavallisia haittavaikutuksia ovat jalkojen turvotus, päänsärky, huimaus, pahoinvointi, eksanteema, I, II tai III asteen eteiskammiokatkos ja maksan kohonneet transaminaasiarvot.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia ovat bradykardia ja urtikaria. Harvinaisina haittavaikutuksia ovat oksentelu, ripuli ja ummetus. Yksittäistapauksissa on esiintynyt mm. kasvojen punoitusta ja lämmöntunnetta, gynekomastiaa sekä eräitä allergisia ihoreaktioita (esim. erythema multiforme).

Joillakin diltiatseemihoitoa saavilla diabeetikoilla on raportoitu sokeritasapainon heikkenemistä (hyperglykemiaa). Tätä ei ole kuitenkaan osoitettu diabeetikoilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset: >1/10

Yleiset: >1/100 ja <1/10

Melko harvinaiset: >1/1000 ja <1/100

Harvinaiset: >1/10 000 ja <1/1000

Hyvin harvinaiset: <1/10 000

Tuntematon koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko	Harvinaiset	Hyvin	Tuntematon
--	---------------	---------	-------	-------------	-------	------------

			harvinaiset		harvinaiset	
Veri- ja imukudos				leukopenia	eosinofilia, lymfadenopatia	trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					hyperglykemia	
Psyykkiset häirit				hermostuneisuus, sekavuus, unihäiriöt, unettomuus		Mielialan vaihtelut (mukaan lukien masennus)
Hermosto		päänsärky, huimaus, väsymys		hallusinaatiot	parkinsonismi	ekstrapyramidaalioireyhtymä
Sydän		eteiskammio- katkos (voi olla I, II tai III asteen; haarakatkoa voi esiintyä), sydämentykytys	bradykardia	angina pectoriksen pahe-neminen		sinuspy-sähdys, kongestiivinen sydämen vajaatoimin-ta
Verisuonis-to		nilkkaturvotus, punastuminen	ortostaattinen hypotensio	hypotensio		vaskuliitti (mukaan lukien leukosytoklastinen vaskuliitti)
Ruuan-sulatuselimistö		pahoinvointi, ummetus, närästys, ylävatsavaivat	oksentelu, ripuli	suun kuivuminen	paralyyttinen ileus	ikenien liikakasvu
Maksa ja sappi			maksaentsyymiarvojen kasvu (AST, ALT, LDH, ALP)		granulomatoottinen hepatiitti	hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos		eksanteema, kutina, punoitus		lupus erythematosus, urtikaria		Valoyliherkkyys (mukaan lukien jäkälän kaltainen

						keratoosi auringolle altistuneilla ihoalueilla), angioneuroottinen edeema, ihottuma, erythema multiforme (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi), hikoilu, eksfoliativinen dermatiitti, akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi, satunnaisesti deskvamatiivinen kuumeeton tai kuumeinen punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos				lihaskivut, nivelkivut		
Munuaiset ja virtsatiet					polyuria, interstitiaalinen nefriitti, akuutti munuaisten vajaatoiminta (lähinnä yliannostuksen yhteydessä)	

Sukupuoli- elimet ja rinnat						gyneko- mastia
Yleisoireet	perifeerinen edeema	huonovoin- tisuus				

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Diltiatseemin yliannostuksen oireita ovat bradykardia (sinusbradykardia, johon saattaa liittyä isorytmistä dissosiaatiota), eteis-kammiojohtumisen häiriöt, I-III asteen eteiskammiokatkos, asystolia, hypotensio joka voi voimakkaana johtaa tajunnan menetykseen, asidoosi, hypokalemia, hyperglykemia, hypotermia, päänsärky, pahoinvointi ja kouristukset.

Vaikeaa AV-katkosta voidaan hoitaa antamalla atropiinia 0,25 – 0,5 mg i.v. EKG-seuranta on tarpeellinen. Lääkkeen imeytymistä pyritään estämään mahahuuhtelulla, jos lääkkeen ottamisesta on lyhyt aika, mutta se ei saa viivyttaa lääkehiilen (toistettua) annostelua. Osmoottista diureesia voidaan käyttää. Myös suolen passagen nopeuttamisesta esim. PEG-tyyppisillä laksatiiveilla voi olla hyötyä. On seurattava hengitystä, hemodynaamiikkaa, neste- ja elektrolyytitasapainoa sekä happo-emästasapainoa. Mahdollisia korjaavia hoitoja ovat vasopressorit, inotropiset lääkkeet, glukagoni ja kalsiumglukonaatti-infuusio. Spesifistä vastalääkettä ei ole. Bradykardian ja AV-katkoksen hoitoon voidaan antaa kalsiumia, kloridia tai dopamiinia. Bradykardian ja vaikean AV-katkoksen hoitoon voidaan käyttää atropiinia tai tahdistinta. Hypotensiota hoidetaan antamalla nestettä i.v. ja adrenaliinia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiuminestäjä, ATC-koodi: C08DB01

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

Vaikka diltiatseemi onkin tehokas vasodilataattori, sen aiheuttamasta verenpaineen laskusta (tavallisesti n. 11–17 %) ei yleensä seuraa reflektorista takykardiaa, mikä johtunee lääkkeen sinussolmukestimulaatiota lamaavasta vaikutuksesta. Diltiatseemi hidastaa johtumista AV-solmukkeessa. Lääkkeellä on myös heikko negatiivinen 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 heikentyntä munuaisten toimintaa.

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Diltiatseemi sitoutuu ihmisellä proteiineihin n. 80 %:sti, 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 keskustilan tilavuus 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/kg/vrk plasman vakaan tilan pitoisuudet vaihtelevat välillä 20–200 ng/ml (minimi terapeuttinen pitoisuus on n. 70–100 ng/ml).

Diltiatseemi metaboloituu sytokromi CYP 3A4-entsyymillä välityksellä. Diltiatseemi on myös CYP 3A4-entsyymillä estäjä. Faasi I:n metaboloitumisreaktiot ovat deasetylaatio, N-demetylaatio ja O-demetylaatio. Deasetyyliidiltiatseemi on aktiivinen metaboliitti (40–50 % diltiatseemin aktiivisuudesta), jonka pitoisuudet ovat n. 15–35 % diltiatseemin pitoisuuksista. Metaboliitin farmakodynaaminen merkitys on vähäinen.

Vain 0,1–4 % diltiatseemista erittyy muuttumattomana virtsaan, joten lääkkeen eliminaatio tapahtuu lähes yksinomaan metaboloitumalla. Diltiatseemin kokonaispuhdistuma on 0,7–1,3 l/kg/h. Virtsaasta on löydetty viisi konjugoitumatonta metaboliittia, joista kaksi esiintyy myös konjugoituneena.

Diltiatseemin eliminaatio noudattaa I-asteen kinetiikkaa. Kolmetilamallin mukaan laskettuna nopeimman jakautumisvaiheen T_{1/2} on noin 0,1 tuntia, keskivaiheen 2,1 tuntia ja terminaalisen eliminaatiovaiheen 9,8 tuntia. Laskemalla pelkästään eliminaation T_{1/2} on ajaksi saatu 4–7 tuntia.

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

Ikääntyneillä potilailla diltiatseemin puhdistuma voi olla pienempi ja puoliintumisaika pidempi kuin nuoremmilla. Tämän vuoksi voidaan joutua käyttämään normaalia pienempiä annoksia.

Diltiatseemin suuresta ensikierron metaboliasta johtuen suositellaan pienempää annostusta potilaille, joilla on maksakirroosi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Diltiatseemin akuutti oraalinen toksisuus on suhteellisen vähäinen. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa korkeimmillakaan annoksilla (noin 1/4 LD₅₀-annoksesta rotalla) ei ole todettu toksisiksi vaikutuksiksi tulkittavia patologisia löydöksiä. Tutkimuksissa ei ole ilmennyt viitteitä diltiatseemin mutageenisuudesta tai karsinogeenisyydestä. Hyvin suurilla diltiatseemiannoksilla eläinkokeissa on todettu kohonnutta sikiökuolleisuutta ja luustomuutoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti,
mikrokiteinen selluloosa,
hypromelloosi,
vedetön kolloidinen piidioksidi ja
magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C, herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 ja 100 tabl. PVC/ alumiiniläpipainopakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10276

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.8.1990 / 10.8.2000

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.9.2015