

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dilmin 120 mg depottabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET

Diltiatseemihydrokloridi 120 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Valkoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen kapselitabletti, jossa molemminpuolinen jakoura ja toisella puolella merkintä D/L, koko 19 x 8 mm. Depottabletin 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.

Tavallinen aloitusannos on 1 depottabletti 2 kertaa vuorokaudessa. Tarvittaessa annostusta voidaan nostaa 1,5 depottablettiin 2 kertaa vuorokaudessa. Depottabletti tai sen puolikas on nieltävä kokonaisena.

Keskimääräinen tarvittava annos on 180–240 mg päivässä jaettuna 2 osa-annokseen. 480 mg:n vuorokausiannosta on vielä käytetty turvallisesti.

Iäkkäille potilaille tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille hoito tulee aloittaa pienemmillä annoksilla: puolikas 120 mg depottabletti 2 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 (alle 40 lyöntiä minuutissa).
- Vasemman kammion vajaatoiminta, johon liittyy keuhkojen verentungos.

- Eteislepatus tai -värinä WPW-oireyhtymän yhteydessä.
- Vaikea hypotensio.
- Digitalisintoksikaatio.
- 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 varoitimet:**

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 varoitimet tulisi huomioida erityisen tarkasti ja huolellista, erityisesti sykkeen, seuranta 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 elektrokardiogrammilla 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. Iäkkäillä potilailla diltiatseemin eliminaatio voi hidastua.

Hoitohenkilökuntaa on informoitava diltiatseemihoidosta ennen yleisanestesiaa. Anesteetit heikentävät sydämen supistuvuutta, johtokykyä, automaattista toimintaa ja verisuonten laajenemista ja kalsiumkanavan salpaajat lisäävät 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 käytävällä miehellä todetaan selittämätöntä lapsettomuutta. Hedelmällisyyden heikkeneminen on palautuvaa.

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

Pitkittyneessä ripuloinnissa, jossa passage on nopeutunut, diltiatseemin imeytyminen depotvalmisteista voi heikentyä.

Depottablettien jäänteitä saattaa poistua elimistöstä ulosteen mukana. Tällä ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diltiatseemilla on paljon farmakodynaamisia ja farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

##### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diltiatseemin potensoi 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 johtokykyyn vaikuttavaa lääkeainetta. Diltiatseemi potensoi 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 seurantaa 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 rytmihäiriöitä 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-infuusion 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.

Diltiatseemi 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 H<sub>2</sub>-salpaajien käytön aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä. Diltiatseemin annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Muiden CYP3A4-entsyymiä estävien lääkeaineiden, kuten makrolidiantibioottien (erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini), atsolisieniläkkeiden (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 rifampisiinin samanaikainen käyttö saattaa indusoida diltiatseemin metaboliaa. Potilaita tulisi seurata huolellisesti rifampisiinihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

#### Lääkkeet, joiden metaboliaan diltiatseemi vaikuttaa:

Diltiatseemi saattaa estää sytokromi CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa. Diltiatseemi on myös P-glykoproteiiniintransportterin 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 käytettynä sytokromi CYP 3A4 -entsyymin välityksellä metaboloituvien HMG-CoA-reduktaasin estäjien, kuten simvastatiinin, atorvastatiinin, lovastatiinin ja serivastatiinin, annostusta on tarvittaessa pienennettävä ja rabdomyolyysin ja maksavaurion mahdollisuus pidettävä mielessä. Mahdollisuuksien mukaan diltiatseemin kanssa tulisi määrätä statiinia joka ei metaboloitu 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 bentsodiatsepiineista (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 bentsodiatsepiinia diltiatseemia käyttävälle potilaalle.

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 suoriutumista 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 nukahtamislääkkeiden 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 eräät allergiset ihoreaktiot (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	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri- ja imukudos				leukopenia	eosinofilia, lymfadenopatia	trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					hyperglykemia	
Psykkiset haitat				hermostuneisuus, sekavuus, unihäiriöt, unettomuus		mielialan vaihtelut (mukaan lukien masennus)
Hermosto		päänsärky, huimaus, väsymys		hallusinaatiot	parkinsonismi	ekstrapyramidaalioireyhtymä
Sydän		eteiskammiokatkos (voi olla I, II tai III asteen; haarakatkosta voi esiintyä), sydämentykytys	bradykardia	angina pectoriksen paheneminen		sinuspysähdys, kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		nilkkaturvotus, punastuminen	ortostaattinen hypotensio	hypotensio		vaskuliitti (mukaan lukien leukosytoklastinen vaskuliitti)
Ruansulatuselimistö		pahoinvointi, ummetus, närästys, ylävatsavaivat	oksentelu, ripuli	suun kuivuminen	paralyyttinen ileus	ikenien liikakasvu
Maksa ja sappi			maksaentsyymiarvojen kasvu (AST,		granulomaattoinen hepatiitti	hepatiitti

			ALT, LDH, ALP)			
Iho ja ihonalainen kudos		eksanteema, kutina, punoitus		lupus erythemato- sus, urtikaria		valoyliherk- kyys (mukaan lukien jäkä- län kaltainen keratoosi auringolle altistuneilla ihoalueilla), angioneu- roottinen edeema, ihottuma, erythema multiforme (mukaan lukien Stevens- Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaa- linen nekro- lyysi), hikoil- lu, eksfolia- tiivinen der- matiitti, akuutti yleistynyt eksante- maattinen pustuloosi, satunnaisesti deskvamatii- vinen kuu- meeton tai kuumeinen punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos				lihaskivut, nivelkivut		
Munuaiset ja virtsatiet					polyuria, interstitiaali- nen nefriitti, akuutti mu-	

					nuaisten vajaatoimin- ta (lähinnä yliannostuk- sen yhtey- dessä)	
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 tutkimuskeskusta 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

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Diliatseemin 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 viivyttää lääkehiilen (toistettua) annostelua. Osmoottista diureesia voidaan käyttää. Myös suolen passagen nopeuttamisesta esim. PEG-tyyppisillä laksatiiveilla voi olla hyötyä. On seurattava hengitystä, hemodynaamiikkaa, neste- ja elektrolyyttitasapainoa sekä happo-emästasapainoa. Mahdollisia korjaavia hoitoja ovat vasopressorit, inotrooppiset lääkkeet, glukagoni ja kalsiumglukonaatti-infuusio. Spesifistä vastalääkettä ei ole. Bradykardian ja AV-katkoksen hoitoon voidaan antaa kalsiumkloridia tai dopamiinia. Bradykardian ja AV-katkoksen hoitoon voidaan käyttää atropiinia tai tahdistinta. Muilta osin hoito on oireenmukaista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiuminestäjä, 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 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 ergometriin 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. 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 %: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 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. Deasetyylidiltiatseemi on aktiivinen metaboliitti (40–50 % diltiatseemin aktiivisuudesta), jonka pitoisuudet ovat n. 15–35 % diltiatseemin pitoisuuksista. Metaboliitin farmakodynaaminen merkitys on vähäinen.

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

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

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

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 oraali toksisuus on suhteellisen vähäinen. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa korkeimmillakaan annoksilla (noin 1/4  $LD_{50}$ -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,  
magnesiumstearaatti,  
makrogoli 6000 ja  
silikoniemulsio.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C

Säilytä alkuperäispakkauksessa, suojeltava kosteudelta.

**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**

10278

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.8.1990/9.8.2000

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.6.2017