

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cardizem Retard 90 mg depottabletti
Cardizem Retard 120 mg depottabletti
Cardizem Retard 180 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 90 mg, 120 mg tai 180 mg diltiatseemihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sakkaroosi.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

90 mg: Valkoinen, kupera, pyöreä tabletti (halkaisija 9 mm).
120 mg: Valkoinen, kupera, pyöreä tabletti (halkaisija 10 mm).
180 mg: Valkoinen, kupera, pyöreä tabletti (halkaisija 11 mm).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Angina pectoris, kohonnut verenpaine.

4.2 Annostus ja antotapa

Depottabletteja ei saa jakaa eikä pureskella. Annostus on yksilöllinen.

Angina pectoris

Sopiva aloitusannos on 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Kahden viikon hoidon jälkeen annos voidaan vähitellen suurentaa enintään 360 mg:aan, jaettuna kahteen antokertaan vuorokaudessa. Tavallinen annos on 240 mg/vrk.

Kohonnut verenpaine

Sopiva aloitusannos on 90–120 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Kahden viikon hoidon jälkeen annos voidaan vähitellen suurentaa enintään 360 mg:aan, jaettuna kahteen antokertaan vuorokaudessa. Tavallinen annos on 240–360 mg/vrk.

4.3 Vasta-aiheet

Diltiatseemi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on

- sairaa sinus -oireyhtymää ilman toimivaa kammiotahdistinta
- II tai III asteen eteis-kammiokatkos ilman toimivaa kammiotahdistinta
- vaikea bradykardia (< 40 lyöntiä/min)
- vasemman kammion vajaatoiminta, johon liittyy keuhkokongestio
- yliherkkyys diltiatseemille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

- samanaikainen dantroleeni-infuusio (ks. kohta 4.5).

Epätasapainossa oleva sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki, akuutti sydäninfarkti, hypotensio.

Samanaikainen käyttö ivabradiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Parenteraaliset valmisteet: Diltiatseemia ei tule myöskään antaa laskimoon potilaille, joilla on ylimääräinen oikorata (lyhyen PQ-ajan oireyhtymä / Wolf-Parkinson-White-oireyhtymä / Lown-Ganong-Levinen oireyhtymä), ja joille kehittyy eteisvärinä tai eteislepatus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on vasemman kammion vajaatoiminta, bradykardia (taudin pahenemisen riski) tai EKG:llä todennettu I asteen eteis-kammiokatkos (taudin pahenemisen riski ja harvoin täydellisen katkoksen kehittyminen).

Ennen yleisanestesian aloittamista tulee anestesia- ja analgeesia- lääkäriille kertoa potilaan diltiatseemilääkityksestä. Anesteettien yhteydessä kalsiumkanavan salpaajat saattavat lamata sydämen supistuvuutta, johtumista ja automaatiota sekä aiheuttaa vasodilataatiota.

Diltiatseemin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua iäkkäillä ja munuaisten- tai maksan vajaatoimintapotilailla. Vasta-aiheet tulee huomioida ja varsinkin hoidon alussa tulee noudattaa varovaisuutta ja tarkkailla erityisesti potilaiden sydämensykettä.

Kalsiuminestäjien, kuten diltiatseemin, käyttöön saattaa liittyä mielialan muutoksia, masennus mukaan lukien.

Muiden kalsiuminestäjien tapaan diltiatseemilla on suolen motiliteettia estävä vaikutus, minkä vuoksi sen käytössä potilaille, joilla on suolentukkeumariski, tulee noudattaa varovaisuutta. Depottablettien jäämiä saattaa löytyä ulosteista. Sillä ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä.

Aorttastenoosi, hypotensio, samanaikainen beetasalpaajien käyttö, digitalisintoksikaatio.

Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, diltiatseemia saa käyttää vain välttämättömissä tapauksissa. Tällöin annostuksessa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja hoidon tehoa on seurattava tarkoin.

Kalsiuminestäjät saattavat heikentää miehen hedelmällisyyttä. Tämä on otettava huomioon, jos kalsiuminestäjää käytävällä miehellä todetaan selittämätöntä lapsettomuutta. Hedelmällisyyden muutos korjaantuu täysin, kun lääkitys lopetetaan.

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheinen samanaikainen käyttö:

Dantroleeni-infuusio: Eläimillä on todettu kuolemaan johtanut kammiovärinä, kun niille on annettu samanaikaisesti verapamiilia ja dantroleenia. Tämän perusteella kalsiuminestäjän ja dantroleenin yhdistelmä voi olla vaarallinen (ks. kohta 4.3).

Ivabradiini: Ivabradiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska diltiatseemi voimistaa ivabradiinin sydämen sykettä hidastavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

Litium: Litiumin neurotoksisuuden riski lisääntyy.

Nitraatit: Hypotensiivisen vaikutuksen voimistuminen ja heikotus (additiivinen vasodilatoiva vaikutus):

Nitraattijohdannaisten käyttö tulee aloittaa vähitellen nousevin annoksin kaikille kalsiumsalpaajahoitoa saaville potilaille.

Teofylliini: Teofylliinin pitoisuus plasmassa suurenee.

Alfa-antagonistit: Antihypertensiivisen vaikutuksen voimistuminen:

Samanaikainen hoito alfa-antagonisteilla saattaa aiheuttaa hypotensiota tai pahentaa sitä. Diltiatseemin ja alfa-antagonistin samanaikaista käyttöä tulee harkita vain, jos verenpainetta voidaan seurata huolellisesti.

Amiodaroni, digoksiini: Kohonnut bradykardiariski:

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä näitä lääke-aineita samanaikaisesti diltiatseemin kanssa, erityisesti iäkkäille potilaille ja käytettäessä suuria annoksia.

Muiden kalsiuminestäjien tavoin myös diltiatseemi saattaa suurentaa plasman digoksiinipitoisuutta, koska se voi pienentää digoksiinin puhdistumaa hieman.

Beetasalpaajat: Rytmihäiriöiden mahdollisuus (bradykardia, sinus pysähdys), sino-atriaalinen ja AV-johtumishäiriö ja sydämen vajaatoiminta (synergistinen vaikutus). Samanaikainen käyttö edellyttää huolellista kliinistä ja EKG-seurantaa erityisesti hoidon alussa.

Farmakologisten tutkimusten mukaan on ilmeistä, että diltiatseemin ja beetasalpaajien tai sydänglykosidien yhteisvaikutus on additiivinen, mikä pidentää AV-aikaa.

Muut rytmihäiriölääkkeet: Koska diltiatseemilla on antiarytmisia ominaisuuksia, sitä ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti muiden rytmihäiriölääkkeiden kanssa (sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten lisääntynyt riski). Samanaikainen käyttö edellyttää huolellista kliinistä ja EKG-seurantaa.

Karbamatsepiini: Karbamatsepiinin pitoisuus plasmassa suurenee:

Karbamatsepiinin pitoisuutta plasmassa suositellaan mitattavaksi ja tarvittaessa sen annosta tulee säätää.

Rifampisiini: Rifampisiinihoidon alussa on riski, että diltiatseemin pitoisuus plasmassa pienenee: Potilaita tulee tarkkailla huolellisesti rifampisiinihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa.

H₂-reseptorisalpaajat (simetidiini, ranitidiini): Diltiatseemin pitoisuus plasmassa suurenee:

Diltiatseemihoitoa saavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti H₂-reseptorisalpaajahoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa. Diltiatseemin päiväannoksen säätö saattaa olla tarpeen.

Siklosporiini: Siklosporiinin pitoisuus plasmassa suurenee:

Suosituksena on, että siklosporiiniannosta pienennetään, munuaisten toimintaa seurataan, siklosporiinin pitoisuutta plasmassa mitataan ja sen annosta säädetään yhdistelmähoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen.

Huomioon otettavaa yleistä tietoa:

Mahdollisten additiivisten vaikutusten johdosta varovaisuutta on noudatettava ja annos tulee säätää huolellisesti potilaille, jotka saavat diltiatseemin kanssa samanaikaisesti muita sydämen supistuvuuteen ja/tai johtumiseen vaikuttavia lääkkeitä.

Diltiatseemi metaboloituu pääosin CYP3A4-entsyymien välityksellä. Vahvemman CYP3A4-estäjän samanaikaisen käytön on todettu suurentavan diltiatseemipitoisuutta plasmassa kohtalaisesti (alle 2-kertainen nousu). Diltiatseemi on myös CYP3A4-isoformin estäjä. Muiden CYP3A4-substrattien samanaikainen anto saattaa johtaa kumman tahansa lääkeaineen pitoisuuden suurenemiseen plasmassa. Samanaikainen käyttö CYP3A4-induktorin kanssa saattaa johtaa diltiatseemipitoisuuden pienentämiseen plasmassa.

Bentsodiatsepiinit (midatsolaami, triatsolaami): Diltiatseemi suurentaa merkittävästi midatsolaamin ja triatsolaamin pitoisuutta plasmassa ja pidentää niiden puoliintumisaikaa. Erityistä huolellisuutta tulee noudattaa määrättäessä lyhytvaikutteisia, CYP3A4-reittiä metaboloituvia bentsodiatsepiineja diltiatseemilääkitystä saaville potilaille.

Diatsepaami: Samanaikainen diatsepaamin käyttö pienentää seerumin diltiatseemipitoisuutta, mikä johtunee imeytymisen vähenemisestä.

Kortikosteroidit (metyyliprednisoloni): Metyyliprednisolonin metabolian esto (CYP3A4) ja P-glykoproteiinin esto:
Potilasta on tarkkailtava metyyliiprednisolonihoidon alussa. Metyyliprednisoloniannosta tulee tarvittaessa säätää.

Statiinit: Diltiatseemi on CYP3A4-estäjä ja sen on havaittu nostavan merkittävästi joidenkin statiinien AUC-arvoa. Myopatian ja raskauden riski saattaa lisääntyä käytettäessä CYP3A4-reittiä metaboloituvia statiineja samanaikaisesti diltiatseemin kanssa. Mikäli mahdollista, tulee diltiatseemin kanssa käyttää ei-CYP3A4-metaboloituvia statiineja. Muussa tapauksessa tulee hoidon aikana seurata tarkkaan statiinien toksisuuden merkkejä ja oireita.

mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjät: Kun sirolimuusia annettiin 10 mg (oraaliliuksena) samanaikaisesti diltiatseemin 120 mg kanssa, niin sirolimuusin (CYP3A4-substraatti) C_{max} -arvo kohosi 1,4 kertaiseksi ja ja AUC-arvo 1,6 kertaiseksi. Diltiatseemi voi nostaa everolimuusin pitoisuutta veressä vähentämällä CYP3A4-välitteistä metaboliaa tai p-glykoproteiinivälitteistä everolimuusin effluksia intestinaalisoluista. mTOR:in estäjän (esim. sirolimuusi, temsirolimuusi, everolimuusi) annoksen pienentäminen voi olla tarpeen, jos diltiatseemia käytetään samanaikaisesti niiden kanssa.

Nifedipiini: Samanaikaista nifedipiinin antoa on vältettävä, koska diltiatseemi pienentää nifedipiinin puhdistumaa vähintään 50 %.

Halotaani: Yleisanestesiassa on otettava huomioon diltiatseemin ja halotaanin mahdollinen yhteisvaikutus, vaikka sitä ei ihmisellä olekaan kiistatta osoitettu.

Fenytoiini, imipramiini, teofylliini: Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö voimistaa diltiatseemin vaikutusta.

Ei vaikutusta diltiatseemin terapeuttiseen pitoisuuteen

Tutkimuksissa, joissa on selvitetty sitoutumista plasman proteiineihin, on havaittu, etteivät fenyylibutatsoni, hydroklooritiatsidi, propranololi, salisyylihappo tai varfariini vaikuta diltiatseemin terapeuttiseen pitoisuuteen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

On vain vähän tietoja diltiatseemin käytöstä raskaana oleville naisille. Diltiatseemilla on havaittu

olevan lisääntymistoksisia vaikutuksia tietyillä eläinlajeilla (rotta, hiiri, kani). Diltiatseemia ei siten suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä (ks. myös kohta 5.3).

Diltiatseemia erittyy äidinmaitoon vähäisiä määriä. Imetystä lääkkeen käytön aikana tulee välttää ja aloittaa vaihtoehtoinen ruokinta, jos diltiatseemin käyttö imetyksen aikana on kliinisesti välttämätöntä. Tiedot lääkkeen erittymisestä äidinmaitoon ovat riittämättömät, jotta vaikutusta lapseen voitaisiin arvioida.

Kalsiuminestäjät saattavat estää kohdun ennen aikaista supistelua. Varmaa näyttöä siitä, että synnytys viivästyisi lasketusta ajasta, ei kuitenkaan ole. Jos lääkitys alentaa äidin verenpainetta liikaa, myös verenkierto kohdussa voi heikentyä, koska verenvirtaus jakautuu uudelleen perifeerisen vasodilataation vuoksi. Tämä voi aiheuttaa sikiölle hypoksiaariskin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Raportoitujen haittavaikutusten, kuten huimaus (yleinen), huonovointisuus (yleinen), perusteella ajokyky ja koneidenkäyttökyky voivat muuttua. Tutkimuksia diltiatseemin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei kuitenkaan ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Julkaistujen tutkimusten mukaan diltiatseemi on hyvin siedetty.

Noin 5 %:lla potilaista voi esiintyä haittavaikutuksia, jotka liittyvät ennen kaikkea valmisteen vasodilatoiviin ominaisuuksiin. Tällaisia haittavaikutuksia ovat päänsärky, pahoinvointi, huimaus ja nilkkojen turvotus. Noin 2 %:lla potilaista voi esiintyä allergista turvotusta, joka johtuu lääkevalmisteesta.

Seuraavaa CIOMS-yleisyysluokitusta käytetään, jos mahdollista: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>					Trombosytopenia
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>			Anoreksia		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			Hermotuneisuus, unettomuus, hallusinaatiot	Sekavuus, unihäiriöt	Mielialan vaihtelu (mukaan lukien masennus)
<i>Hermosto</i>		Päänsärky, huimaus	Muistamattomuus, tuntoharhat, uneliaisuus, pyörtyminen, vapina		Ekstrapyramidaalioireet
<i>Silmät</i>			Näön heikkeneminen, silmien ärsytys		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			Tinnitus		
<i>Sydän</i>		AV-katkos (I-, II- tai III-asteen katkos; haarakatkos), sydämentykytys, sinusbradykardia	Bradykardia, rytmihäiriö	Angina pectoris, ekstrasystoliat, takykardia	Sinuspysähdys, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
<i>Verisuonisto</i>		Kasvojen punoitus ja	Ortostaattinen hypotensio	Hypotensio	Vaskuliitti (mukaan lukien

		kuumotus			leukosytoklastinen vaskuliitti)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</i>			Hengenahdistus, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		Ummetus, dyspepsia, mahakipu, pahoinvointi	Oksentelu, ripuli	Suun kuivuu	Ienhyperplasia
<i>Maksa ja sappi</i>			Maksaentsyymien nousu (ASAT-, ALAT-, LD-, AFOS-arvojen kohoaminen)	Granulomatoosinen maksasairaus	Hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>		Punoitus, kutina	Petekia	Urtikaria	Valoherkkyysoireet (mukaan lukien likenoidi keratoosi auringonvalolle altistuneilla ihoalueilla), angioedeema, ihottuma, erythema multiforme (mukaan lukien Stevens-Johnson oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi), hikoilu, eksfoliatiivinen dermatiitti, akuutti yleistyntä eksantemaattinen pustuloosi, kuumeinen tai kuumeeton ajoittain hilseilevä eryteema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Nivelten turvotus	Lihaskipu	Nivelkipu	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>			Nokturia, polyuria		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Seksuaalinen toimintahäiriö		Gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Perifeerinen turvotus	Huonovointisuus, voimattomuus, väsymys	Kävelyhäiriö		
<i>Tutkimukset</i>			CK-arvon kohoaminen, painon kohoaminen		

Joillakin diabetosemihoitoa saavilla diabeetikoilla on raportoitu hyperglykemiaa.

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

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akuutin yliannostuksen mahdollisia kliinisiä vaikutuksia ovat: voimistunut hypotensio, joka voi johtaa kollapsiin, sinusbradykardia, johon voi liittyä isorytmisen katkos, AV-johtumishäiriöt ja munuaisten vajaatoiminta.

Sairaalahoito koostuu mahahuuhtelusta ja/tai osmoottisesta diureesista. Johtumishäiriöitä voidaan hoitaa tilapäisellä sydämen tahdistimella. Ehdotus korjaavaksi hoidoksi: atropiini, vasopressorit, inotropiset aineet, glukagoni ja kalsiumglukonaatti-infuusio.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydämeen vaikuttavat selektiiviset kalsiuminestäjät, **ATC-koodi:** C08DB01

Cardizemin vaikuttava aine on diltiatseemi. Se on bentsodiatsepiinijohdos, enantiomeeri. Diltiatseemi toimii pääasiassa estämällä kalsiumionivirtausta erityisesti sydänlihaksen ja verisuonten sileälihaksen hitaissa L-kalsiumkanavissa ja vaikuttamalla solunsisäiseen kalsiumtasapainoon. Diltiatseemi pidentää refraktaariaikaa ja johtumista eteis-kammiosolmukkeessa (AH-aika). Sinussolmukkeen tahdistustiheys harvenee, mutta sen palautumisaika ei muutu merkittävästi. Eteisten Wenckebachin katkos pidentyy, sen sijaan johtuminen Hisin kimpun ja kammioiden välillä ei muutu. Kokeissa diltiatseemi on hidastanut impulssin siirtymistä eteisestä Hisin kimppuun (AH-aika) 20–25 %. Takaisinjohtuminen kammioista eteisiin (VA-aika) vastaavasti pitenee.

Kalsiuminestäjät eivät vaikuta seerumin lipiditasoihin. Kalsiumionit ovat välttämättömiä insuliinin imeytymiselle. Diltiatseemihoito voi teoriassa vaikuttaa glukoosimetaboliaan haitallisesti. Yksittäistapauksissa tällä voi olla kliinistä merkitystä.

Kokemuksia diltiatseemin ja beetasalpaajien yhdistelmähoidosta on vähän.

Vaikutus kohonneessa verenpaineessa

Kalsiumionivirtauksen estyminen relaksoi verisuonten sileälihasta ja laajentaa verisuonia, mikä pienentää ääreisvastusta. Pitkäaikaistutkimuksia tämän vaikutuksesta sairastuvuuteen tai kuolleisuuteen ei ole käytettävissä.

Diltiatseemi voidaan tarvittaessa yhdistää diureetti- ja ACE:n estäjähoitoihin.

Vaikutus angina pectoriksessa

Kun kalsiumvirtaus estyy, myöskään sepelvaltimot ja ääreisverisuonet eivät pysty supistumaan. Diltiatseemi laajentaa sepelvaltimoita ja hidastaa sydämensykettä, mikä parantaa sydämen veren- ja hapensaantia. Toisaalta sydämensykkeen hidastuminen ja jälkikuormituksen väheneminen vähentävät sydämen hapen ja veren tarvetta. Diltiatseemin kanssa voidaan tarvittaessa annostella samanaikaisesti nitroglyseriiniä ja muita nitrovalmisteita.

5.2 Farmakokinetiikka

Diltiatseemin kinetiikka ei ole lineaarinen, joten annostuksen muuttaminen ei aina vaikuta toivotulla tavalla. Cardizem Retard -depottablettien biologinen hyötyosuus on noin 40 %. Cardizem Retard -depottableteilla huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 4–6 tunnin kuluttua annostelusta. Noin 80 % diltiatseemista sitoutuu plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on noin 3 l/kg. Diltiatseemin puoliintumisaika on 3–6 tuntia, ja ns. steady-state-pitoisuus saavutetaan 2–3 päivän jälkeen hoidon aloittamisesta. Puhdistuma on 12 ml/min/kg. Tärkeimpien metaboliittien, eli desmetyylidiltiatseemin ja desasetyylidiltiatseemin, pitoisuudet plasmassa ovat 40 % ja 10–20 % kanta-aineen määrästä hoitoannoksilla. Teho, jolla metaboliitit laajentavat sepelvaltimoita, on alle puolet diltiatseemin tehosta.

Diltiatseemista noin 70 % erittyy virtsaan, lähinnä metaboliitteina. Diltiatseemihoidon tehoa ei ole tutkittu yksityiskohtaisesti potilailla, joilla on myös maksan vajaatoiminta. Koska diltiatseemin alkureitin aineenvaihdunta on laaja, maksakirroosipotilaille suositellaan annostuksen pienentämistä. Koska vain pieni osa maksassa muodostuvista diltiatseemin metaboliiteista erittyy munuaisten kautta, ei annostusta tarvitse pienentää potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

Cardizem Retard -depottabletin diltiatseemiydintä ympäröi liukenematon huokoinen polymeerikalvo. Huokokset paljastuvat, kun mahaneste sulattaa polymeerikalvon mikronoidut sakkaroosihiukkaset pois. Näin mahaneste pääsee diffundoitumaan huokosten läpi tablettiyttimeen, jossa se liuottaa diltiatseemia. Liuennut diltiatseemi vapautuu ytimestä polymeerikalvon huokosten kautta tasaisella nopeudella. Näin diltiatseemin pitoisuus plasmassa pysyy depottablettihoidossa tasaisena pitempään kuin tavallisessa tablettihoidossa. Valkoinen polymeerikalvo erittyy kokonaisuutena maha-suolikanavan kautta ulosteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kalsiuminestäjien on todettu vaikuttavan useissa eläinlajeissa sikiötoksisesti ja/tai teratogeenisesti. Tällaiset vaikutukset ilmenevät lähinnä distaalisisina luuston epämuodostumina. Siksi Cardizem Retard -depottabletteja saa käyttää raskauden aikana vain selvissä käyttöaiheissa ja vasta, kun äidin hoidon tarvetta on arvioitu suhteessa sikiölle mahdollisesti koituviin riskeihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin

Natriumdivetytsitraatti
Sakkaroosi
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Makrogoli 6000

Päällyste

Sakkaroosi
Päällystepolymeeri
Asetyylitributyylisitraatti
Risiiniöljy, polymerisoitu
Natriumvetykarbonaatti
Etyylivanilliini
Titaanidioksidi, E 171

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei ole.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

90 mg: 100 ja 200 tablettia HDPE-muovipurkissa.

120 mg: 100 ja 200 tablettia HDPE-muovipurkissa.

180 mg: 100 tablettia HDPE-muovipurkissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

90 mg: 9509

120 mg: 9510

180 mg: 10433

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärät:

90 mg ja 120 mg: 8.7.1987

180 mg: 3.4.1991

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 3.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.9.2020

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. LÄKEMEDELSFORM

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.

Information om hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 (målproteinet 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 vanliga	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, arythmi	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 administreringsstället</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 hjärtselektiv 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 modersubstansens 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 tablettkärnan 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 skelettmisbildningar. 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 GODKÄNNADE

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

10.9.2020