

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dilzem 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 60 mg diltiatseemihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 60 mg:n tabletti sisältää laktoosia 67,4 mg ja sakkaroosia n. 0,5 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai melkein valkoinen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, mitat: 5 x 10 mm, jakouurre molemmilla puolilla, toisella puolella koodi DL 60.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Angina pectoris
- Prinzmetalin angina
- Hypertonia arterialis
- Kammiovasteen harventaminen eteisvärinässä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Dilzemin annostelu on yksilöllinen. Keskimääräinen tarvittava annos on 180–240 mg päivässä. 480 mg:n vuorokausiannosta on vielä käytetty turvallisesti.

1 tabletti 3–4 kertaa päivässä. Aloitusannos yleensä 60 mg 3–4 kertaa päivässä. Vasteen mukaan annosta voidaan nostaa ad 120 mg 3 kertaa päivässä.

Iäkkäillä tai maksatautia sairastavilla hoito tulee aloittaa pienemmillä annoksilla: 30 mg (½ tablettia) 3–4 kertaa päivässä.

##### Antotapa

Lääkkeet otetaan suun kautta.

##### *Pediatriset potilaat*

Hoitokokemukset lapsilla puuttuvat.

#### 4.3 Vasta-aiheet

- II tai III asteen AV-katkos tai sick sinus -syndrooma ilman toimivaa tahdistinta

- Vaikea bradykardia (< 40 lyöntiä/min)
- WPW-syndrooma
- Kompensoimaton sydämen vajaatoiminta, tuore komplisoitunut sydäninfarkti, kardiogeeninen shokki sekä digitalis-intoksikaatio
- Sydämen vasemman kammion vajaatoiminta, johon liittyy keuhkokongestio
- Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine < 90 mmHg)
- Tiedetty yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Raskaus tai imetys (ks. kohta 4.6)
- Samanaikainen käyttö dantroleeni-infuusion kanssa (ks. kohta 4.5)
- Samanaikainen käyttö ivabradiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diltiatseemia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vasemman kammion vajaatoiminta, bradykardia, I asteen AV-katkos EKG:ssä tai aorttastenooosi. Varovaisuutta on noudatettava myös jos diltiatseemia käytetään samanaikaisesti beetasalpaajien tai muiden AV-johtumista tai sydämen supistumiskykyä heikentävien lääkeaineiden kanssa (ks. myös kohta 4.5).

Anestesia- ja anestesia-aineiden aiheuttamia vaikutuksia sydämen impulssimuodostukseen, konduktioon ja kontraktiiteettiin sekä verisuonten tonukseen.

Diltiatseemin plasmapitoisuus voi nousta iäkkäillä ja maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Käyttöön liittyvät vasta-aiheet ja varoitukset tulisi ottaa huomioon ja potilaita (etenkin sydämen sykenopeutta) tulisi seurata tarkasti hoidon alkuvaiheessa.

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

Kalsiumestäjät, kuten diltiatseemi, voivat aiheuttaa mielialan muutoksia, kuten masennusta.

Kalsiumestäjät saattavat laskea miehen hedelmällisyyttä, mikä tulee ottaa huomioon, jos kalsiumestäjää käyttävällä miehellä todetaan selittämätön lapsettomuus. Vaikutus on palautuva ja korjaantuu täysin lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Diltiatseemilla, kuten muillakin kalsiumestäjillä, on suoliston motiiliteettia estävä vaikutus. Tämän vuoksi sitä tulisi käyttää varoen potilaille, joilla on suolitukoksen riski. Pitkittynyttä tai kroonista ripulia (esim. *colitis ulcerosa* tai mb. Crohn) sairastavilla potilailla, joilla ”passage” on nopeutunut, diltiatseemin imeytyminen saattaa heikentää.

Yksi Dilzem 60 mg tabletti sisältää apuaineina laktoosia 67,4 mg ja sakkaroosia 0,50 mg. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos, sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

*Yhteiskäyttö vasta-aiheista:*

Dantroleeni (infuusio): Letaalia kammiovärinä on havaittu eläimillä dantroleenin ja suonensisäisen verapamiilin samanaikaisen käytön yhteydessä. Täten kalsiumestäjän ja dantroleenin yhdistelmä voi olla vaarallinen (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen käyttö ivabradiinin kanssa on vasta-aiheista, koska diltiatseemi lisää ivabradiinin sykettä laskevaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

*Varovaisuutta tulee noudattaa seuraavien lääkeaineiden yhteiskäytössä:*

**Litium:** Litiumin neurotoksisuutta voi esiintyä samanaikaisessa käytössä diltiatseemin kanssa, joten seerumin litiumpitoisuutta on seurattava.

**Nitraatit:** Hypotensiivinen vaikutus voimistuu ja heikotusta voi esiintyä (additiivinen vasodilatoiva vaikutus). Nitraattien käyttö tulisi aloittaa vähitellen suurentuvilla annoksilla kalsiumestäjä -hoitoa saaville.

**Teofylliini:** Nostaa teofylliinin plasmapitoisuutta.

**Alfa-antagonistit:** Verenpainetta alentava teho voimistuu. Samanaikainen hoito alfa-antagonistien kanssa voi aiheuttaa tai pahentaa hypotensiota. Diltiatseemin ja alfa-antagonistien yhtäaikaista käyttöä tulisi harkita ainoastaan, jos tarkka verenpaineen seuraaminen on mahdollista.

**Amiodaroni, digoksiini:** Bradykardian riski kasvaa. Lisääntynyt AV-johtumista lamaava vaikutus. Varovaisuutta tulisi noudattaa diltiatseemin samanaikaisen käytön aikana, etenkin iäkkäillä potilailla ja käytettäessä suuria annoksia.

**Beetasalpaajat:** Rytmihäiriöiden (bradykardia, sinuspysähdys), sinoatriaalistien ja AV-johtumishäiriöiden sekä sydämen vajaatoiminnan (synergistinen vaikutus) riski kasvaa. Tätä yhdistelmää tulee käyttää ainoastaan tarkkaa kliinistä ja EKG -seuranta noudattaen, etenkin hoidon aloitusvaiheessa.

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

**Karbamatsepiini:** Nostaa karbamatsepiinin plasmapitoisuutta. Karbamatsepiinin plasmapitoisuuksia tulisi seurata ja annosta tulisi muuttaa tarvittaessa. Karbamatsepiini voi alentaa diltiatseemin plasmapitoisuutta.

**Rifampisiini:** Diltiatseemin plasmapitoisuus voi laskea rifampisiinihoidon aloitusvaiheessa. Potilaita tulisi seurata tarkasti rifampisiinihoidon aloitus- ja lopetusvaiheessa.

**H<sub>2</sub>-salpaajat (ranitidiini):** Nostaa diltiatseemin plasmapitoisuutta. Diltiatseemia käyttäviä potilaita tulisi seurata tarkasti, H<sub>2</sub>-salpaajahoidon aloitus- ja lopetusvaiheessa. Diltiatseemin annostuksen muutokset voivat olla tarpeellisia.

**Siklosporiini:** Siklosporiinin plasmapitoisuuden nousu. On suositeltavaa, että siklosporiinin annosta pienennetään, munuaistoimintoja seurataan ja siklosporiinin plasmapitoisuuksia seurataan, ja annoksia muutetaan tarvittaessa yhdistelmähoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.

**Anestesia-aineet:** Diltiatseemi saattaa lisätä halotaanin ja isofluraanin sydäntä lamaavaa vaikutusta.

*Yhteiskäytössä huomioitava:*

Diltiatseemin additiivisista ominaisuuksista johtuen muita sydämen supistuskäkyyn tai johtumiseen vaikuttavia lääkkeitä tulisi käyttää varoen diltiatseemi-hoitoa käyttäville potilaille. Myös muiden antihypertensiivisten lääkkeiden teho voi lisääntyä diltiatseemin vaikutuksesta.

Diltiatseemi metaboloituu sytokromi CYP3A4-entsyymillä välityksellä. Diltiatseemin plasmapitoisuuden on raportoitu nousseen kohtalaisesti (vähemmän kuin kaksinkertaisesti) käytettäessä samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin kanssa. Diltiatseemi estää sytokromi CYP3A4-entsyymien katalysoimaa lääkeainemetabolialia sekä estää P-glykoproteiinia. Muiden CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (kuten esimerkiksi makrolidien,

fentyoinin, buspironin, nifedipiinin, sirolimuusin, takrolimuusin, alfentaniilin, sisapridin ja HIV-proteasi-inhibiittoreiden) samanaikainen käyttö voi nostaa toisen lääkeaineen plasmapitoisuutta. Diltiatseemin ja CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi laskea diltiatseemin plasmapitoisuutta.

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

Kortikosteroidit (metyyliprednisoloni): Metyyliprednisolonin metabolian (CYP3A4) ja P-glykoproteiinin estäminen. Metyyliprednisolonin aloittavia potilaita tulisi seurata huolellisesti ja annosmuutokset ovat mahdollisia.

Statiinit: Diltiatseemi on CYP3A4:n estäjä ja sen on huomattu nostavan merkittävästi joidenkin statiinien (kuten simvastatiinin, lovastatiinin, atorvastatiinin) hyötyosuutta (AUC). Myopatian ja rabdomyolyyysin riski kasvaa käytettäessä diltiatseemia samanaikaisesti CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien statiinien kanssa. Mikäli mahdollista diltiatseemia käyttävillä potilailla tulisi käyttää statiineja, jotka eivät metaboloitu CYP3A4:n kautta tai oireita ja merkkejä mahdollisesta statiini-toksisuudesta tulisi seurata huolellisesti.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

On vain vähän tietoja diltiatseemin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntynyttä sikiökuolleisuutta ja epämuodostumafrekvenssin kasvua. Dilzeminiä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

##### Imetys

Diltiatseemi erittyy hyvin ihmisen rintamaitoon, joten Dilzemiä ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Mikäli diltiatseemin käyttö on välttämätöntä, rintaruokinta on lopetettava Dilzem-hoidon ajaksi.

##### Hedelmällisyys

Kalsiumestäjät saattavat laskea miehen hedelmällisyyttä, mikä tulee ottaa huomioon, jos kalsiumestäjää käyttävällä miehellä todetaan selittämätön lapsettomuus. Vaikutus on palautuva ja korjaantuu täysin lääkityksen lopettamisen jälkeen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Aivan hoidon alussa voi lääkityksestä johtuen esiintyä huimausta etenkin istualta tai makuulta noustessa. Tässä vaiheessa moottoriajoneuvon kuljettamista ja muita tarkkuutta vaativia tehtäviä onkin syytä välttää. Hoidon myöhemmässä vaiheessa, hyvän hoitotasapainon vallitessa diltiatseemin ei tiedetä heikentävän suorituskykyä liikenteessä tai työssä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksien yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				Leukopenia	Trombosytopenia

Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Painon nousu, anoreksia	
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus, unettomuus		Mielialan muutokset (masennus)
Hermosto		Päänsärky, huimaus		Haju- tai makuhäiriö	Ekstrapyramidaalinen syndrooma
Sydän		AV-katkos (voi olla I, II tai III asteen, haarakatkosta voi esiintyä), palpitaatiot	Bradykardia	Sinuspysähdys, angina pectoris-oireiston paheneminen	Sinoatriaalinen katkos, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Verisuonisto		Kasvojen punoitus	Ortostaattinen hypotensio		Vaskuliitti (mukaan lukien leukosytoklastinen vaskuliitti)
Ruoansulatus-elimistö		Pahoinvointi, ummetus, dyspepsia, vatsakivut	Oksentelu, ripuli	Suun tai kurkun kuivuus	Ienhyperplasia
Maksa ja sappi			Maksaentsyymien nousu (ASAT, ALAT, LDH, AFOS)		Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus		Eryteema, kutina		Urtikaria, <i>lupus erythematosus</i>	Valoherkkyys (mukaan lukien lichenoidi keratoosi auringolle altistuneella ihoalueella), angioedeema, ihottuma, erythema multiforme (mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi), hikoilu, eksofoliatiivinen dermatiitti, akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi (AGEP), hilseilevä ihottuma, johon voi liittyä kuumetta
Munuaiset ja virtsatiet				Polyuria	
Sukupuolielimet ja rinnat					Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa	Perifeerinen edeema	Huonovointisuus			

todettavat haitat					
----------------------	--	--	--	--	--

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Diltiatseemiannos 0,9–1,8 g on aiheuttanut aikuisilla kohtalaisen tai vaikean myrkytystilan. Vanhuksella 2,6 g ja aikuisella 5,9 g diltiatseemia on aiheuttanut vakavan myrkytyksen ja aikuisella 10,8 g erittäin vakavan myrkytyksen. Myrkytysoireet ovat alkaneet 8 tunnin sisällä lääkannoksen nauttimisesta. Yliannos voi aiheuttaa voimakkaan hypotension, joka voi johtaa kollapsiin; sinus bradykardiaa, johon saattaa liittyä isorytmisen dissosiaatio, AV-johtumishäiriöitä ja munuaisten vajaatoimintaa. Oireina voi esiintyä myös väsymystä, ärtymystä, uneliaisuutta, hypotermiaa, hyperglykemiaa ja pahoinvointia.

Spesifistä antidoottia diltiatseemille ei ole. Hoito riippuu lääkkeen antomäärästä ja –ajasta sekä esiintyvistä oireista ja niiden vaikeusasteista. Lääkkeen imeytymistä pyritään estämään esim. maha- tai suolihuuhtelulla ja lääkehiilellä. Hengitystä, hemodynamiikkaa sekä neste-, elektrolyytti ja happo-emästatasapainoa tulee seurata. Verenpaineenlaskua on hoidettu i.v. dopamiinilla tai kalsiumkloridilla, bradykardiaa ja vaikeaa AV-katkosta atropiinilla tai tahdistimella. Myös glukagonia, inotrooppisia aineita ja vasopressoreita voidaan käyttää tarvittaessa. Muuten oireenmukainen hoito.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumkanavan salpaajat, bentsotiatsepiini johdokset, 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. ruokatorven alemmaa sulkijalihasta). Diltiatseemilla ei useimmissa kokeissa ole ollut vaikutuksia elektrolyytti-, lipidi- tai glukoositasapainoon terveillä tai diabeetikoilla.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Diltiatseemi imeytyy suun kautta otettuna täydellisesti. Maksassa tapahtuvan ensikierron metabolian takia absoluuttiseksi hyötyosuudeksi tulee n. 40 % (yksilöllinen vaihtelu välillä 24–74 %). Biologinen hyötyosuus on kaikilla valmistemuodoilla sama eikä se ole kliinisillä annoksilla annoksesta riippuvainen. 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 sentraalinen jakaantumistilavuus 0,9 l/kg. Veressä lääke jakautuu tasaisesti plasmaan ja verisoluihin. Annoksella 60 mg (tabletti) 3 kertaa päivässä vakaa tila saavutetaan kolmessa päivässä. Annostuksella 120–300 mg/kg/vrk plasman vakaan tilan pitoisuudet vaihtelevat välillä 20–200 ng/ml (minimi terapeuttinen pitoisuus on n. 70–100 ng/ml).

Diltiatseemi metaboloituu pääosin sytokromi CYP3A4-entsyymillä välityksellä. Se on P-glykoproteiinin substraatti. Diltiatseemi on myös CYP3A4-entsyymin ja P-glykoproteiinin estäjä. Faasi I:n metaboloitumisreaktiot ovat deasetylaatio, N-demetylaatio ja O-demetylaatio. Deasetyyldiltiatseemi on aktiivinen metaboliitti (40–50 % diltiatseemin aktiivisuudesta), jonka pitoisuudet ovat n. 15–35 % diltiatseemin pitoisuuksista. Metaboliitin farmakodynaaminen merkitys on vähäinen.

Vain 0,1–4 % diltiatseemista erittyy muuttumattomana virtsaan, joten lääkkeen eliminaatio tapahtuu lähes yksinomaan metaboloitumalla. Diltiatseemin kokonaispuhdistuma on 0,7–1,3 l/kg/h. Virtsaasta on löydetty viisi konjugoitumatonta metaboliittia, joista kaksi esiintyy myös konjugoituneena. Diltiatseemin eliminaatio noudattaa I-asteen kinetiikkaa. Kolmetilamallin mukaan laskettuna nopeimman jakautumisvaiheen  $t_{1/2}$  on noin 0,1 tuntia, keskivaiheen 2,1 tuntia ja terminaalisen eliminaatiovaiheen 9,8 tuntia. Laskemalla pelkästään eliminaation  $t_{1/2}$  on ajaksi saatu 4–7 tuntia.

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöillä tehdyissä toksisuuskokeissa diltiatseemin akuutti toksisuus on ollut alhainen (p.o. LD<sub>50</sub> > 500 mg/kg). Toksisuus on kohdistunut lähinnä sydämeen (ohimenevät EKG-muutokset). Teratogeenisuuskokeissa diltiatseemi on aiheuttanut lisääntynyttä sikiö-kuolleisuutta sekä epämuodostumafrekvenssin kasvua. Vaikutusta fertilitettiin ei ole todettu.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tablettiydin:  
laktoosimonohydraatti

risiiniöljy, hydrattu  
kolloidinen alumiinihydroksidi  
polyakrylaattidispersio 30 %  
talkki  
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi  
sakkaroosi  
glyseroli 85 %  
titaanidioksidi (E 171)  
magnesiumstearaatti  
polysorbaatti 80

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

**6.4 Säilytys**

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki; 100 tablettia

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Oyj  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9270

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. toukokuuta 1986  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.6.2018