

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 april 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diltiazem HCl retard 200 mg Teva, capsules met gereguleerde afgifte
Diltiazem HCl retard 300 mg Teva, capsules met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

200 mg: elke capsule met gereguleerde afgifte bevat 200 mg diltiazemhydrochloride.
300 mg: elke capsule met gereguleerde afgifte bevat 300 mg diltiazemhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules met gereguleerde afgifte

200 mg: grootte "1" harde gelatine capsule met een ondoorzichtige, witte cap en ondoorzichtige, witte body. Elke capsule bevat witte tot gebroken witte pellets met gereguleerde afgifte.
300 mg: grootte "0" harde gelatine capsule met een ondoorzichtige, groene cap en ondoorzichtige, witte body. Elke capsule bevat witte tot gebroken witte pellets met gereguleerde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lichte tot matige hypertensie en angina pectoris.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanvangsdosering bedraagt 1 capsule Diltiazem HCl retard 200 mg Teva per dag. Deze dosering mag verhoogd worden naar 1 capsule Diltiazem HCl retard 300 mg Teva per dag of 2 capsules Diltiazem HCl retard 200 mg Teva per dag (400 mg) op geleide van de klinische respons. Een hogere dosis tot aan 500 mg kan in bepaalde gevallen nodig zijn.

Ouderen en patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie

De hartslag moet worden gecontroleerd en als deze beneden 50 slagen per minuut komt moet de dosis niet worden verhoogd. De plasmaconcentratie van diltiazem kan in deze groep patiënten gestegen zijn.

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 april 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Diltiazem HCl retard Teva moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Angina en hypertensie: de startdosering moet één capsule Diltiazem HCl retard 200 mg Teva per dag zijn. Deze dosis kan verhoogd worden naar 1 capsule Diltiazem HCl retard 300 mg Teva per dag op geleide van de klinische respons.

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van diltiazem bij kinderen is niet vastgesteld. Daarom wordt diltiazem niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Wijze van toediening

Diltiazem HCl retard Teva is een product met gereguleerde afgifte voor een eenmaal daagse dosering. De capsules moeten niet worden gekauwd of fijn gemalen, maar heel ingenomen worden met wat water, bij voorkeur voor of tijdens de maaltijd. De dosering kan verschillen voor patiënten met hypertensie of angina.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Sick sinus syndroom.
- Tweedegraads of derdegraads AV blok bij patiënten zonder een functionerende pacemaker.
- Ernstige bradycardie (minder dan of gelijk aan 40 slagen per minuut).
- Linker ventrikelfalen met pulmonaire stase.

Gelijktijdig gebruik met (zie rubriek 4.5):

- dantroleen infusie
- ivabradine
- ergotderivaten (ergotamine, dihydroergotamine)
- pimozide
- nifedipine
- lomitapide.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nauwkeurige observatie is noodzakelijk bij patiënten met een verminderde linkerventrikelfunctie, bradycardie (risico van exacerbatie) of met een eerstegraads atrioventriculair blok of een verlengd PR-interval, zoals vastgesteld op het electrocardiogram (risico van exacerbatie en zelden van een compleet blok).

Gevallen van acuut nierfalen, als gevolg van verminderde renale perfusie, werden gemeld bij patiënten met een bestaande hartziekte, met name verminderde linkerventrikelfunctie, ernstige bradycardie of ernstige hypotensie. Zorgvuldige monitoring van de nierfunctie wordt aanbevolen.

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 april 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Plasmaconcentraties van diltiazem kunnen verhoogd zijn bij ouderen en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. De contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden en nauwkeurige observatie, met name van de hartslag en het electrocardiogram, moet plaatsvinden aan het begin van de behandeling.

Diltiazem veroorzaakt waarschijnlijk een verlaging van de bloeddruk en significante bradycardie, vooral bij ouderen.

Voorafgaand aan algehele anesthesie dient de anesthesist geïnformeerd te worden over een lopende diltiazem behandeling. De negatieve effecten van anesthetica op de cardiale contractiliteit, geleidingstijd en hartfrequentie, alsook de vasculaire dilatatie geassocieerd met anesthetica, kunnen door calciumantagonisten versterkt worden.

Calciumantagonisten, zoals diltiazem, kunnen gepaard gaan met stemmingswisselingen, inclusief depressie. Het vroeg opmerken van relevante symptomen is belangrijk, voornamelijk bij patiënten die hier gevoeliger voor zijn. In deze gevallen moet het staken van de behandeling overwogen worden.

Diltiazem heeft een remmend effect op de peristaltiek. Daarom dient diltiazem met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die een darmobstructie kunnen ontwikkelen. Overblijfselen van tabletten met gereguleerde afgifte kunnen in de ontlasting teruggevonden worden. Deze bevinding heeft echter geen klinische relevantie.

Nauwkeurige observatie is nodig bij patiënten met latente of manifeste diabetes mellitus als gevolg van een mogelijke verhoging in de bloedglucosespiegel.

Het gebruik van diltiazem kan resulteren in bronchospasmen, waaronder verergering van astma, met name bij patiënten met bestaande bronchiale hyperreactiviteit. Ook na dosisverhoging zijn er gevallen gemeld. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en klachten van verslechtering van de longfunctie tijdens de behandeling met diltiazem.

Voorzichtigheid is geboden wanneer directwerkende orale anticoagulantia (DOAC's) gelijktijdig worden toegediend met diltiazem, een matige CYP3A4 en een zwakke P-gp remmer, vooral bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie interacties).

Diltiazem HCl retard 300 mg Teva, capsules met gereguleerde afgifte

Natrium (bestanddeel van chinolinegeel en indigokarmijn)

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 april 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Combinaties die gecontra-indiceerd zijn vanwege veiligheidsoverwegingen (zie rubriek 4.3)

Dantroleen (infusie)

Letale ventriculaire fibrillatie is regelmatig geobserveerd in dieren na gelijktijdige intraveneuze toediening van verapamil en dantroleen.

De combinatie van een calciumantagonist en dantroleen is daarom potentieel gevaarlijk.

Ivabradine

Gelijktijdig gebruik van ivabradine is gecontra-indiceerd vanwege het additionele hartslag verlagende effect van diltiazem door ivabradine.

Ergotderivaten (ergotamine, dihydroergotamine)

Diltiazem kan de plasmaconcentratie van ergotalkaloïden verhogen (ergotamine en dihydroergotamine) en kan zo leiden tot ergotisme met mogelijk necrose van ledematen.

Pimozide

Verhoogde kans op ventriculaire aritmie, in het bijzonder torsades de pointes.

Nifedipine

De combinatie van diltiazem met nifedipine kan leiden tot een substantiële stijging van nifedipine plasmaconcentraties (omdat diltiazem het metabolisme van nifedipine inhibeert) met risico op ernstige hypotensie.

Lomitapide

Diltiazem (een matige CYP3A4-remmer) kan de plasmaconcentraties van lomitapide verhogen via CYP3A4-remming, wat leidt tot een verhoogd risico op toename van leverenzymen (zie rubriek 4.3).

Combinaties die niet worden aanbevolen

Bètablokkers

Hartritmestoornissen (geprononceerde bradycardie, sinusarrest), sino-atriale en atrioventriculaire geleidingsstoornissen en hartfalen (synergetisch effect) kunnen optreden.

Gelijktijdig gebruik van diltiazem met bètablokkers dient alleen plaats te vinden onder nauwkeurige klinische controle en ECG controle, vooral aan het begin van de behandeling.

Een verhoogd risico op depressie is gemeld bij gelijktijdig gebruik van bètablokkers met diltiazem (zie rubriek 4.8).

Colchicine

Colchicine is een substraat voor zowel CYP3A als de efflux transporter P-glycoproteïne (P-gp).

Diltiazem staat bekend als een remmer van CYP3A en P-gp. Wanneer diltiazem en colchicine samen worden toegediend, kan remming van P-gp en/of CYP3A door diltiazem leiden tot een verhoogde blootstelling aan colchicine. Gecombineerd gebruik wordt niet aanbevolen.

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 april 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Fingolimod

Gelijktijdige behandeling met fingolimod wordt niet aanbevolen vanwege versterking van bradycardische effecten die fatale gevolgen kunnen hebben (ernstige bradycardie en hartblok).

Als gelijktijdige behandeling met fingolimod noodzakelijk wordt geacht, moet klinische monitoring en continu ECG gedurende 24 uur na de eerste dosis worden uitgevoerd.

Combinaties waarbij voorzichtigheid geboden is

Alfa-antagonisten

Verhoogde antihypertensieve effecten. Gelijktijdig gebruik met alfa-antagonisten kan hypotensie induceren of versterken. Als gelijktijdig gebruik van diltiazem met een alfa-antagonist wordt overwogen dient dit alleen plaats te vinden onder strikte controle van de bloeddruk.

Amiodaron, digoxine

Verhoogd risico op bradycardie. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met diltiazem, in het bijzonder bij ouderen en als hogere doses worden gebruikt.

Directwerkende orale anticoagulantia (DOAC's)

Diltiazem, een matige CYP3A4 en zwakke P-gp remmer, kan de plasmaconcentratie van DOAC's verhogen wanneer het gelijktijdig met diltiazem wordt toegediend. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met DOAC's. Patiënten moeten worden gecontroleerd, vooral patiënten met een hoog risico op bloedingen.

Andere anti-aritmica

Aangezien diltiazem anti-aritmische eigenschappen heeft, wordt gelijktijdig gebruik met andere anti-aritmica (waaronder dronedaron) niet aanbevolen (additief risico op een toename van cardiale bijwerkingen). Gelijktijdig gebruik van diltiazem met andere anti-aritmica dient daarom alleen plaats te vinden onder nauwkeurige klinische controle en ECG controle.

Geneesmiddelen die (orthostatische) hypotensie veroorzaken

Er is een risico op verhoogde hypotensie, met name orthostatische bij de volgende geneesmiddelen:

- antihypertensiva
- nitraatderivaten
- alfablokkers voor urologische doeleinden (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, terazosine)
- antidepressiva (bijv. imipraminen)
- neuroleptica (bijv. fenothiazine)
- dopamine-agonisten, levodopa.

Immunosuppressiva (ciclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus, temsirolimus)

Verhoging van de circulerende immunosuppressiva concentraties treedt op. Het wordt aangeraden de dosering van de immunosuppressiva te verlagen, de nierfunctie te controleren en de

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 april 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

immunosuppressivaspiegels te bepalen. De dosering dient aangepast te worden tijdens de combinatietherapie en na het staken hiervan.

Carbamazepine

Verhoging van de carbamazepinespiegels treedt op. Het wordt aanbevolen om de plasma carbamazepinespiegels te bepalen en indien nodig de dosis aan te passen.

Theofylline

Verhoging van de theofyllinespiegels in de circulatie treedt op.

H2-antagonisten (cimetidine, ranitidine)

Verhoogde plasma diltiazemspiegels bij patiënten die H2-antagonisten in combinatie met diltiazem gebruiken. Patiënten die al behandeld worden met diltiazem dienen nauwkeurig in de gaten te worden gehouden bij het starten en beëindigen van de behandeling met H2-antagonisten. Het kan noodzakelijk zijn om de dagelijkse dosering van diltiazem aan te passen.

Lithium

Gelijktijdig gebruik van diltiazem met lithium geeft een risico op een verhoging van door lithium geïnduceerde neurotoxiciteit.

Plaatjesaggregatieremmers (bijv. ticagrelor)

In een farmacodynamisch onderzoek bleek diltiazem de bloedplaatjesaggregatie te remmen. Hoewel de klinische significantie van deze bevinding niet bekend is, moet rekening worden gehouden met mogelijke additieve effecten bij gebruik met plaatjesaggregatieremmers.

CYP3A4-remmers en -inductoren

Diltiazem wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Een gemiddelde verhoging (niet meer dan 2 keer) van de plasma diltiazemspiegels in gevallen van gelijktijdige toediening met een sterkere CYP3A4-remmer is gerapporteerd. Grapefruitsap kan de blootstelling aan diltiazem verhogen (1,2 keer). Patiënten die grapefruitsap consumeren, moeten worden gecontroleerd op toegenomen bijwerkingen van diltiazem. Grapefruitsap moet worden vermeden als een interactie wordt vermoed.

Diltiazem is tevens een CYP3A4-isoform-remmer. Gelijktijdige toediening met andere CYP3A4-substraten kan resulteren in een verhoging in de plasmaconcentratie van elk van de toegediende middelen.

Er is een risico op verhoogde plasmaconcentraties van de volgende geneesmiddelen als gevolg van een afname van het levermetabolisme:

- alfentanil
- buspiron
- cilostazol
- ibrutinib
- kortwerkende benzodiazepinen (midazolam, triazolam)
- fenytoïne
- tamsulosine.

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 april 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Gelijktijdige toediening van diltiazem met een CYP3A4-inductor kan resulteren in een verlaging van de plasma diltiazemspiegels:

- enzyminducerende anticonvulsiva (bijv. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital)
- rifampicine.

Statinen

Diltiazem is een CYP3A4-remmer en verhoogt de AUC van sommige statinen significant. Het risico op myopathie en rhabdomyolyse kan verhoogd zijn door gelijktijdig gebruik van diltiazem en statinen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (zoals atorvastatine, fluvastatine en simvastatine). Een dosisaanpassing van de statine kan nodig zijn (zie de productinformatie over de relevante statine). Indien mogelijk, dient een statine te worden gebruikt die niet via CYP3A4 gemetaboliseerd wordt (zoals pravastatine). Indien dit niet mogelijk is, is het een vereiste om de patiënt nauwkeurig te controleren op tekenen en symptomen van een mogelijke statine toxiciteit.

Corticosteroïden (methylprednisolon)

Diltiazem kan de methylprednisolon waarden verhogen (door remming van CYP3A4 en mogelijk remming van P-glycoproteïne). De patiënt dient in de gaten gehouden te worden als de behandeling met methylprednisolon wordt gestart. Een dosisaanpassing van methylprednisolon kan noodzakelijk zijn.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Diltiazem kan leiden tot QT-verlenging wanneer het wordt toegediend met geneesmiddelen die bekend staan om of de potentie hebben om het QT-interval te verlengen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met passende monitoring. Gelijktijdige toediening van diltiazem met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, moet gebaseerd zijn op een zorgvuldige beoordeling van de potentiële risico's en voordelen van de behandeling.

Algemene informatie waarmee rekening gehouden moet worden

Vanwege de mogelijke additieve effecten, is het noodzakelijk om de titratie zorgvuldig en voorzichtig uit te voeren bij patiënten die diltiazem krijgen gelijktijdig met andere middelen die cardiale contractiliteit en/of conductie beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van diltiazem bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren (ratten, muizen, konijnen) is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Gebruik van Diltiazem HCl retard Teva wordt daarom niet aangeraden bij zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, die geen doeltreffende anticonceptie maatregelen treffen.

Borstvoeding

Diltiazem wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Tijdens het gebruik van dit

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 april 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

geneesmiddel moet het geven van borstvoeding worden vermeden. Als het gebruik van diltiazem wordt beschouwd als medisch noodzakelijk, moet worden overgegaan op een alternatieve methode voor het voeden van het kind.

Vruchtbaarheid

Omkeerbare biochemische veranderingen in de spermatozoa-kop die de bevruchting kunnen remmen zijn voorgekomen bij sommige patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblockers.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van de gerapporteerde bijwerkingen, zoals duizeligheid (vaak) en malaise (vaak), kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen worden beïnvloed. Er zijn echter geen studies uitgevoerd.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties volgens de MedDRA classificatie zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt op aflopende ernst.

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen					Trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Hyperglykemie
Psychische stoornissen			Nervositeit, slapeloosheid		Stemmingswisselingen (inclusief depressie)
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid			Extrapiramidaal syndroom
Hartaandoeningen		Atrioventriculaire blok (kan eerste, tweede of derdegraads zijn;	Bradycardie		Sinoatriale blok, congestief hartfalen, sinusstilstand, hartstilstand (asystole)

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 april 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

		bundeltakblok kan voorkomen), palpitaties			
Bloedvat-aandoeningen		Blozen	Orthostatische hypotensie		Vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen					Bronchospasme (inclusief astma verergering)
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Obstipatie, dyspepsie, maagpijn, misselijkheid	Braken, diarree	Droge mond	Hyperplasie van het tandvlees
Lever- en gal-aandoeningen			Verhoogde hoeveelheid leverenzymen (AST, ALT, LDH, ALP stijging)		Hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Erytheem		Urticaria	Lichtgevoeligheid (inclusief lichenoïde keratose bij blootstelling van de huid aan de zon), angioneurotisch oedeem, uitslag, erythema multiforme (inclusief Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse), zweten, exfoliatieve dermatitis, acuut gegeneraliseerde exanthemateuze pustuleuze, soms schilferige erytheem met of zonder koorts, lupusachtig syndroom, lichenoïde geneesmiddelenreactie

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 april 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen					Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen	Perifeer oedeem	Malaise, asthenie			

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De klinische effecten van acute overdosering kunnen betrekking hebben op ernstige hypotensie met mogelijk collaps en acuut nierletsel, sinusbradycardie met of zonder isoritmische dissociatie, sinusstilstand, atrioventriculaire geleidingsstoornissen en hartstilstand.

Gevallen van niet-cardiogeen longoedeem zijn zelden gemeld na een overdosis diltiazem. Deze kunnen vertraagd optreden (24-48 uur na inname) en beademing vereisen. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (waaronder vochtverbelasting) om perfusie en hartminuutvolume te behouden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling dient in de kliniek plaats te vinden: maagspoeling en/of osmotische diurese.

Geleidingsstoornissen kunnen verholpen worden door tijdelijke cardiale stimulatie (pacing).

Voorgestelde antidota: atropine, adrenaline, vasopressoren, positief inotrope en chronotrope middelen, glucagon en calciumgluconaat infusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumkanaalblokker, benzothiazepine-derivaten, ATC-code: C08DB01.

Calciumantagonist, antihypertensivum.

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 april 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Diltiazem remt het transport van calciumionen door de langzame kanalen van de gladde spiercellen en myocard spiervezels op een voltage-afhankelijke manier. Door dit mechanisme vermindert diltiazem de concentratie van intracellulair calcium in de contractieproteïnen.

Bij dieren

Antiangina-eigenschappen

Diltiazem verhoogt de coronaire bloedstroom zonder dat er een coronair fenomeen ontstaat waardoor er geen aanpassing van de circulatie plaatsvindt (coronair steal fenomeen). Dit werkt zowel op grote, kleine en collaterale bloedvaten. Dit vasodilaterende effect wat matig voorkomt in perifere systemische arteriële gebieden, kan voorkomen bij doseringen die niet negatief inotrop zijn.

De twee grote actief circulerende metabolieten, namelijk desacetyldiltiazem en N-monodesmethyl diltiazem bezitten de farmacologische activiteit bij angina gelijk aan respectievelijk 10 en 20% van de moederstof.

Bloeddrukverlagende eigenschappen

Door de instroom van calcium in vasculaire gladde spiercellen te verminderen, verlaagt diltiazem de arteriële tonus en veroorzaakt het vasodilatatie, wat verantwoordelijk is voor een vermindering van de perifere weerstand.

In verschillende diersmodellen van hypertensie, met name bij ratten met genetisch bepaalde hypertensie, verlaagt diltiazem de bloeddruk zonder reflextachycardie. Het verandert het hartminuutvolume niet en behoudt de nieroutput.

Daarnaast remt het bij voorkeur de vasoconstrictieve effecten van norepinefrine en angiotensine II. Bij hypertensieve ratten verhoogt diltiazem de diurese zonder de natrium/kaliumverhouding in de urine te veranderen.

Diltiazem vermindert myocardiale hypertrofie bij spontaan hypertensieve ratten. Diltiazem vermindert de ontwikkeling van arteriële calcinose bij ratten.

De twee belangrijkste actieve circulerende metabolieten (desacetyldiltiazem en N-monodesmethyl diltiazem) hebben een farmacologische activiteit bij hypertensie van ongeveer 50% van die van diltiazem.

Bij mensen

Antiangina-eigenschappen

Diltiazem vergroot de coronaire bloedstroom door de coronaire weerstand te verlagen.

Als gevolg van de matige bradycardie-inducerende activiteit, goed aangetoond bij hartslagen van 75 of meer slagen per minuut en de matige verlaging van systemische arteriële weerstand, verlaagt diltiazem de cardiale workload.

Elektrofysiologisch veroorzaakt diltiazem matige bradycardie bij normale proefpersonen, verlengt het de intranodale geleiding marginaal en heeft het geen effect op de geleiding in de bundel van His of de spiervezels daaronder.

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 april 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Bloeddrukverlagende eigenschappen

Op vasculair niveau veroorzaakt het calciumantagonistische effect van diltiazem matige arteriële vasodilatatie en verbetert het de werking van de grote vaten. De vasodilatatie leidt tot een afname van de bloeddruk bij patiënten met hypertensie, door verlaagde perifere weerstand, zonder dat reflaxtachycardie optreedt. Integendeel, er is een bradycardie inducerende werking die meer uitgesproken is bij een versnelde hartslag.

De doorbloeding van de inwendige organen, in het bijzonder de nieren en de coronaire circulatie, wordt gehandhaafd of verhoogd.

Een gering natriuretisch effect wordt waargenomen na acute toediening.

Tijdens langdurige behandeling met diltiazem is er geen stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS). Tevens veroorzaakt diltiazem geen water- en zoutretentie zoals blijkt uit het ontbreken van verandering in lichaamsgewicht en de water- en elektrolytenbalans van het plasma.

Op hartniveau oefent diltiazem een coronaire vasodilaterende werking uit en vermindert het, bij hypertensieve patiënten, linkerventrikelhypertrofie. Het verandert het hartminuutvolume niet significant. Er is geen negatief inotropo effect op gezond myocardium aangetoond. Diltiazem vertraagt de hartslag matig en kan een dempende werking op een zieke sinusknop uitoefenen. Het vertraagt de atrioventriculaire geleiding en er is dus een gevaar voor een AV-blok.

Diltiazem heeft geen effect op de hisian en infrahisian geleiding.

Diltiazem heeft geen invloed op de regulering van het bloedsuikergehalte of het lipidenmetabolisme. In het bijzonder heeft het geen nadelige effecten op plasma lipoproteïnen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Diltiazem wordt goed geabsorbeerd (90%) na orale toediening aan gezonde vrijwilligers.

De capsule met gereguleerde afgifte verlengt de absorptie van de werkzame stof, waardoor de steady state plasmaconcentraties tussen de 2 en 14 uur na de dosering zijn. De piekplasmawaarde zal tijdens deze periode voorkomen.

Biologische beschikbaarheid van capsules met gereguleerde afgifte is 80% in verhouding met de onmiddellijke afgifte. De gemiddelde halfwaardetijd is 8 uur.

Diltiazem in het plasma is voor 80 tot 85% aan eiwitten gebonden en is slecht te dialyseren. Het wordt gemetaboliseerd door de lever.

De grootste circulerende metaboliet is N-monodesmethyl diltiazem en neemt ongeveer 35% in van het totaal circulerende diltiazem.

Slechts 0,7 tot 5% van diltiazem wordt onveranderd uitgescheiden in de urine.

Vierentwintig uur na inname hebben de plasmaconcentraties na een inname van 200 mg bij patiënten een waarde van 50 ng/ml. Gedurende een lange termijn behandeling bij een patiënt blijven de plasmaconcentraties van diltiazem constant.

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 23 april 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Gemiddelde plasmaconcentraties bij ouderen en patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie zijn hoger dan bij jongere patiënten.

Voedselinname heeft geen significant effect op de kinetiek van Diltiazem retard Teva, echter wanneer het middel tijdens de maaltijd wordt ingenomen is de absorptie tijdens de eerste paar uur hoger.

Diltiazem en zijn metabolieten zijn moeilijk dialyseerbaar.

Er is aangetoond dat eenmaal daagse toedieningen van verschillende diltiazem een verschillend farmacokinetisch profiel hebben en het is daarom niet aanbevolen om verschillende merken diltiazem te gebruiken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zwangerschap: reproductiestudies zijn uitgevoerd bij muizen, ratten en konijnen. Toediening van doses van 4 tot 6 keer (afhankelijk van de soort) de hoogste waarde van de optimale dosis in klinische studies (480 mg viermaal daags of 8 mg/kg viermaal daags bij een patiënt van 60 kg) kan resulteren in embryo en foetale letaliteit. Deze studies toonden, bij de ene soort en de andere soort, aan dat er een kans bestaat op foetale abnormaliteiten van het skelet, hart, retina en tong. Ook werd er verminderd gewicht van pups, verminderde overleving van pups als verlengde bevallingstijd en verhoogde incidentie van doodgeborene.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hulpstoffen in de pellets

Povidon

Talk

Ethylcellulose

Stearinezuur

Hulpstoffen in de capsule (200 mg)

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Hulpstoffen in de capsule (300 mg)

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Indigokarmijn (E132) (bevat natrium)

Chinolinegeel (E104) (bevat natrium)

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 23 april 2025

Bladzijde : 14

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen.

Diltiazem retard Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 en 100 capsules met gereguleerde afgifte en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) capsules met gereguleerde afgifte.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 109446, 200 mg
RVG 109448, 300 mg

**DILTIAZEM HCl RETARD 200 MG TEVA
DILTIAZEM HCl RETARD 300 MG TEVA
capsules met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 23 april 2025

Bladzijde : 15

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 6 november 2012

Datum van laatste verlenging: 21 augustus 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8 t/m 5.2: 17 april 2025

0425.13v.LD