

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 juni 2023**

**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 juni 2023**

**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**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 23 juni 2023**

**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.

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**

##### **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.

**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 juni 2023**

**Bladzijde : 4**

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*

Hartritmestoorissen (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).

*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*

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

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.

*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 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.

**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 juni 2023**

**Bladzijde : 6**

*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.

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

- enzym-inducerende 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.

*Corticosteroiden (methylprednisolon)*

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

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.

**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 anticonceptiemaatregelen treffen.

***Borstvoeding***

Diltiazem wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Tijdens het gebruik van dit 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 ( $< 1/10.000$ )*

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

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

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

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt op aflopende ernst.

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>					Trombocytopenie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>					Hyperglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>			Nervositeit, slapeloosheid		Stemmingswisselingen (inclusief depressie)
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>		Hoofdpijn, duizeligheid			Extrapiramidaal syndroom
<b>Hart-aandoeningen</b>		Atrioventriculaire blok (kan eerste, tweede of derdegraads zijn; bundeltakblok kan voorkomen), palpitaties	Bradycardie		Sinoatriale blok, congestief hartfalen, sinusstilstand, hartstilstand (asystole)
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>		Blozen	Orthostatische hypotensie		Vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>					Bronchospasme (inclusief astma verergering)
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>		Obstipatie, dyspepsie, maagpijn, misselijkheid	Braken, diarree	Droge mond	Hyperplasie van het tandvlees
<b>Lever- en gal-aandoeningen</b>			Verhoogde hoeveelheid leverenzymen (AST, ALT, LDH, ALP stijging)		Hepatitis
<b>Huid- en onderhuid-</b>		Erytheem		Urticaria	Lichtgevoeligheid (inclusief lichenoïde



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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

<b>aandoeningen</b>					keratose bij blootstelling van de huid aan de zon), angioneurotisch oedeem, uitslag, erythema multiforme (inclusief Steven-Johnson's syndroom en toxische epidermale necrolyse), zweten, exfoliatieve dermatitis, acuut gegeneraliseerde exanthemeuze pustuleuze, soms schilferige erytheem met of zonder koorts, lupusachtig syndroom
<b>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</b>					Gynaecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	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](http://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, atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen en hartstilstand.

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.

**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 juni 2023**

**Bladzijde : 10**

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Calciumantagonist, antihypertensivum.

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: diltiazem verhoogd 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 vasodilerende effect wat matig voorkomt in perifeer systemische arteriale gebieden, kan voorkomen bij doseringen die niet negatief inotropisch 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.

Bij mensen: diltiazem vergroot de coronaire bloedstroom door de coronaire weerstand te verlagen.

Als gevolg van de matige bradycardie-inducerende activiteit en de verlaging van systemische arteriale weerstand, verlaagd diltiazem de cardiale workload.

Diltiazem retard Teva heeft geen significant myocardiaal verlagend effect bij de mens.

### **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.

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

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 23 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

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

Minder dan 5% 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.

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 metaboolieten 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)

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

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

Datum : 23 juni 2023

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

Bladzijde : 12

Gelatine  
Titaandioxide (E171)

Hulpstoffen in de capsule (300 mg)

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Indigokarmijn (E132) (bevat natrium)  
Chinolinegeel (E104) (bevat natrium)

**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

**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 juni 2023**

**Bladzijde : 13**

Nederland

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

RVG 109446, 200 mg

RVG 109448, 300 mg

**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: 26 juni 2023.

0623.12v.LD