


Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg, tabletten	RVG 18110	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2307	Pag. 1 van 9

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg bevat per tablet 60 mg diltiazemhydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 111,50 mg lactose en 42,00 mg gehydrogeneerde ricinusolie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1,

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte ronde biconvexe tabletten met “C” gestanst in de ene zijde en “DU” in de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg is bedoeld voor:

- de behandeling van angina pectoris als gevolg van spasmen in de coronairarteriën
- onderhoudsbehandeling van stabiele angina pectoris
- de behandeling van lichte tot matige essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering voor volwassenen

De dosering dient individueel aangepast te worden.

Vasospastische vormen van angina pectoris

De gebruikelijke aanvangsdosering bedraagt 3-4 maal per dag 1 tablet van 60 mg (180-240 mg per dag).

Stabiele angina pectoris


De aanvangsdosering bedraagt 3 tot 4 maal per dag 1 tablet van 60 mg (180-240 mg per dag). Deze dosering dient, indien nodig, stapsgewijs te worden verhoogd tot maximaal 3 maal per dag 2 tabletten van 60 mg (360 mg per dag).

Hypertensie

De aanvangsdosering bedraagt 3 maal per dag 1 tablet van 60 mg (180 mg per dag). Deze dosering kan worden verhoogd tot 3 maal per dag 2 tabletten van 60 mg (360 mg per dag).

Wijze van toediening

De tabletten dienen bij voorkeur met wat vloeistof heel ingenomen te worden.

Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg, tabletten	RVG 18110	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2307	Pag. 2 van 9

De tabletten niet kauwen of oplossen!

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Sick-sinussyndroom, behalve bij een functionerende ventriculaire pacemaker.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, behalve bij een functionerende ventriculaire pacemaker.
- Ernstige bradycardie (minder dan 40 slagen per minuut).
- Linkerventrikelfalen met pulmonale stuwning.
- Gelijktijdig gebruik met dantroleen infusie (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdig gebruik met ivabradine (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdig gebruik van lomitapide (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een strikte monitoring is noodzakelijk bij patiënten met verminderde linkerventrikelfunctie, bradycardie (risico van verergering) of 1ste graad atrioventriculair blok of een verlengd PR-interval gedetecteerd op het ECG (risico van verergering en, in zeldzame gevallen, van een volledig 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.

Bij algehele anesthesie dient de anesthesist vooraf geïnformeerd te worden dat de patiënt diltiazem gebruikt. De negatieve effecten van anesthetica op de cardiale contractiliteit, geleidingstijd en hartfrequentie, alsook vasculaire dilatatie geassocieerd met anesthetica kunnen door calciumantagonisten versterkt worden.

Plasmaconcentraties van diltiazem kunnen verhoogd zijn bij ouderen en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. De contra-indicaties en de voorzorgen bij gebruik verdienen extra aandacht bij deze gebruikers. Bij het begin van de behandeling dient tevens de hartslag nauwkeurig gecontroleerd te worden.


Calciumantagonisten, zoals diltiazem, kunnen geassocieerd worden met stemmingswisselingen, inclusief depressies.

Net als andere calciumantagonisten, heeft diltiazem een remmend effect op de darmmotiliteit. Daarom dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een risico op het ontwikkelen van darmobstructie.

Residu van de tabletformulering (verlengde afgifte) kan in de ontlasting van de patiënt terecht komen. Dit is niet klinisch relevant.

Hulpstoffen:

Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, zoals galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg, tabletten	RVG 18110	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2307	Pag. 3 van 9

Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg bevat eveneens gehydrogeneerde ricinusolie wat maagklachten en diarree kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contra-indicatie bij gelijktijdig gebruik

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 (zie rubriek 4.3).

Ivabradine:

Gelijktijdig gebruik met ivabradine is gecontra-indiceerd vanwege het additionele verlagende effect op de hartfrequentie van diltiazem op ivabradine (zie rubriek 4.3).

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).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

Lithium:

Risico op een verhoging van door lithium geïnduceerde neurotoxiciteit.

Nitraatderivaten:

Toegenomen hypotensieve effecten en flauwtes (additieve vasodilaterende effecten). Bij alle patiënten die worden behandeld met calciumantagonisten dient een verhoging van de dosering van nitraatderivaten in stappen te geschieden.

Theofylline:

Toename van de circulerende theofyllinespiegels.

α -Antagonisten:

Toename van antihypertensieve effecten. Gelijktijdig gebruik met α -antagonisten kan hypotensie veroorzaken of verergeren. Gelijktijdig gebruik zou alleen overwogen moeten worden, indien de bloeddruk regelmatig gecontroleerd wordt.

Amiodarone en digoxine:

Verhoogd risico op bradycardie. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met diltiazem bij met name ouderen en bij toedienen van hoge doses.


Bètablokkers:

Kans op hartritmestoornissen (bradycardie, sinusarrest), sino-atriale en AV-geleidingsstoornissen en hartfalen (synergistisch effect). Deze combinatie kan alleen gebruikt worden indien de patiënt onder intensief toezicht staat en het ECG bewaakt wordt, met name aan het begin van de behandeling.

Andere antiaritmica:

Aangezien diltiazem gelijke eigenschappen heeft als de antiaritmica is gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (additief risico op verergering van cardiale bijwerkingen). Deze combinatie kan alleen gebruikt worden indien de patiënt onder intensief toezicht staat en het ECG bewaakt wordt.

Carbamazepine:

Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg, tabletten	RVG 18110	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2307	Pag. 4 van 9

Toename van de circulerende carbamazepine spiegels. Het wordt aangeraden de plasmaspiegels van carbamazepine te bepalen en de dosering zonodig aan te passen.

Rifampicine:

Er kunnen zich bij de start van de behandeling met rifampicine verlaagde diltiazem plasmaspiegels voordoen. Patiënten dienen streng gecontroleerd te worden bij het starten of het stoppen van de behandeling met rifampicine.

H₂-antagonisten (cimetidine, ranitidine):

Er kunnen zich verhoogde diltiazem plasmaspiegels voordoen. Patiënten die worden behandeld met diltiazem dienen streng gecontroleerd te worden wanneer zij beginnen of stoppen met een behandeling met H₂-antagonisten. Een aanpassingen in de dagelijkse dosering van diltiazem kan nodig zijn.

Ciclosporine:

Bij gelijktijdig gebruik met ciclosporine kunnen de circulerende ciclosporine spiegels toenemen. Het wordt aangeraden de dosering van ciclosporine te verlagen en de ciclosporine spiegels te bepalen. De nierfunctie dient gecontroleerd te worden. De dosering dient aangepast te worden tijdens de combinatietherapie en na het staken hiervan.

Algemene informatie die in ogenschouw dient te worden genomen

Vanwege de potentiële additieve effecten, zijn voorzichtigheid en nauwkeurige dosistitratie nodig in patiënten die naast diltiazem ook andere geneesmiddelen gebruiken met een bekend effect op de hartcontractiliteit en/ of -geleiding.

Diltiazem wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Een matige (minder dan 2-voudige) toename van diltiazem plasmaconcentratie in geval van gecombineerd gebruik met een sterkere CYP3A4 remmer is waargenomen. Diltiazem is ook een CYP3A4 isoforme remmer. Gelijktijdige toediening met andere CYP3A4 substraten kan resulteren in een toename in plasma concentraties van beide geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening van diltiazem met een CYP3A4 inducer kan resulteren in een afname van diltiazem plasmaconcentraties.

Benzodiazepinen (midazolam, triazolam):

Diltiazem verhoogt de plasmaconcentraties van midazolam en triazolam significant en verlengt de halfwaardetijd. Het gelijktijdig voorschrijven van kortwerkende benzodiazepinen, die gemetaboliseerd worden via CYP3A4, met diltiazem dient met voorzichtigheid te gebeuren.


Corticosteroiden (methylprednisolon):

Remming van het methylprednisolonmetabolisme (CYP3A4) en remming van P-glycoproteïne. De patiënt dient gecontroleerd te worden bij start van de behandeling met methylprednisolon. Een aanpassing van de dosering van methylprednisolon kan nodig zijn.

Statines:

Diltiazem is een remmer van CYP3A4. Het is aangetoond dat het de AUC van sommige statines significant verhoogt. Het risico op myopathie en rhabdomyolyse door statines gemetaboliseerd door CYP3A4 kan toegenomen zijn bij gelijktijdig gebruik met diltiazem. Indien mogelijk, dient een statine die niet door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd samen te worden gebruikt met diltiazem, anders is intensieve controle op signalen en symptomen van potentiële statine-toxiciteit nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg, tabletten	RVG 18110	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2307	Pag. 5 van 9

Zwangerschap

Over het gebruik van diltiazem in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens. In dierproeven (ratten, muizen, konijnen) is bij gebruik van diltiazem reproductietoxiciteit aangetoond. Gebruik van diltiazem wordt daarom afgeraden bij zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij doeltreffende anticonceptie-maatregelen worden getroffen.

Borstvoeding

Diltiazem gaat over in de moedermelk in lage concentraties. Het geven van borstvoeding tijdens gebruik van diltiazem dient vermeden te worden. Indien het gebruik van diltiazem medisch noodzakelijk wordt geacht, dient een alternatief voor borstvoeding te worden gebruikt.

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), kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen worden beïnvloed. Er zijn echter geen studies uitgevoerd.

4.8 Bijwerkingen


De bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie en als volgt uitgedrukt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep, worden bijwerkingen gepresenteerd in afnemende mate van ernst.

Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg, tabletten	RVG 18110	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2307 Pag. 6 van 9

Systeem orgaan klasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1000)	Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen					Trombocytopenie
Psychische stoornissen			Nervositeit, insomnia		Stemmingswisselingen (inclusief depressie)
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid			Extrapiramidaal syndroom
Hartaandoeningen		AV blok (mogelijk eerste-, tweede- of derdegraads; bundeltak-blok kan voorkomen), palpitations	Bradycardie		Sino-atriale blok, congestief hartfalen
Bloedvat-aandoeningen		Overmatig blozen	Orthostatische hypotensie		Vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis)
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Constipatie, dyspepsie, maagpijn, misselijkheid	Braken, diarree	Droge mond	Hyperplasie van de gingiva
Lever- en gal-aandoeningen			Toegenomen leverenzymen (AST, ALT, LDH, ALP toename)		Hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Erytheem		Urticaria	Fotosensibiliteit (inclusief lichenoid keratose op aan zon blootgestelde huid), angio-oedeem, uitslag, erythema multiforme (inclusief Steven-Johnson's syndroom en toxische epidermale necrolyse), zweten, exfoliatieve dermatitis, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustuleuze dermatitis, incidenteel schilferig erytheem met of zonder koorts, Lupusachtig syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Perifeer oedeem	Malaise			

Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg, tabletten	RVG 18110	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2307	Pag. 7 van 9

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 via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

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, vasopressoren, inotrope middelen, glucagon en calciumgluconaat infusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Diltiazemhydrochloride is een calciumantagonist.
ATC Code: C08DB01

Werkingsmechanisme

Aangenomen wordt dat diltiazem het transport van calciumionen door de langzame kanalen remt tijdens de depolarisatie van de celmembranen. Dit effect treedt op bij myocardcellen en glad spierweefsel van coronaire en perifere arteriën.

Farmacodynamische effecten

Als gevolg van bovenstaand werkingsmechanisme verhoogt diltiazem de doorstroming van de coronairarteriën en verlaagt de perifere arteriële weerstand. Bovendien verlaagt diltiazem de hartfrequentie. Diltiazem vermindert de zuurstofbehoefte van het myocard en verbetert de zuurstoftoevoer.

Diltiazem veroorzaakt een matige bradycardie en heeft een vertragend effect op de AV-geleiding.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken van de werkzame stof


Absorptie en distributie

Diltiazem wordt na orale toediening snel en goed (ca. 90%) geabsorbeerd. Voornamelijk tengevolge van een groot first-pass effect bedraagt de biologische beschikbaarheid van de tabletten 40%.

Maximale plasmaspiegels worden na 1-2 uur bereikt. Na drie tot vijf dagen wordt een constante serumspiegel bereikt.

De serumwitbinding van diltiazem is ongeveer 85%.

Het grote verdelingsvolume, gemiddeld 4-7 l/kg, is het gevolg van de lipofiele eigenschappen van diltiazem. Concentraties van diltiazem in de moedermelk zijn vergelijkbaar met de plasmaconcentraties.

Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg, tabletten	RVG 18110	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2307	Pag. 8 van 9

Biotransformatie en eliminatie

Diltiazem wordt snel en bijna volledig door de lever gemetaboliseerd tot de werkzame metabolieten desacetyldiltiazem, N-monodesmethyldiltiazem en andere biotransformatieproducten.

Na herhaalde toediening van een tablet met 60 mg bedraagt de gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 4-5 uur.

Diltiazem en zijn biotransformatieproducten worden binnen 72 uur voornamelijk (circa 65%) met de faeces uitgescheiden; de rest van de toegediende dosis (ongeveer 35%) wordt met de urine uitgescheiden. Minder dan 4% van de dosis diltiazem wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Diltiazem en zijn biotransformatieproducten worden nauwelijks gedialyseerd.

Kenmerken bij patiënten

Bij ouder patiënten en bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie kunnen de plasmaspiegels hoger zijn dan bij jongere patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gehydrogeneerde ricinusolie
Lactose
Polyethyleenglycol
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren


Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 of 90 Tabletten in doordrukstrips à 10 stuks, verpakt in een kartonnen doosje en voorzien van tenminste een patiëntenbijsluiter per verpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg, tabletten	RVG 18110	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2307	Pag. 9 van 9

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 18110

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 november 1995.

Datum van laatste hernieuwing: 14 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 en 5.1: 20 juli 2023.