

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diltiazem HCl Retard Mylan 120 mg, capsules met gereguleerde afgifte
Diltiazem HCl Retard Mylan 180 mg, capsules met gereguleerde afgifte
Diltiazem HCl Retard Mylan 200 mg, capsules met gereguleerde afgifte
Diltiazem HCl Retard Mylan 240 mg, capsules met gereguleerde afgifte
Diltiazem HCl Retard Mylan 300 mg, capsules met gereguleerde afgifte
Diltiazem HCl Retard Mylan 360 mg, capsules met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 120 mg diltiazemhydrochloride
Elke capsule bevat 180 mg diltiazemhydrochloride
Elke capsule bevat 200 mg diltiazemhydrochloride
Elke capsule bevat 240 mg diltiazemhydrochloride
Elke capsule bevat 300 mg diltiazemhydrochloride
Elke capsule bevat 360 mg diltiazemhydrochloride

Hulpstoffen met bekend effect:

120 mg, 240 mg en 300 mg:

De capsules bevatten sucrose en azorubine (E122).

180 mg, 200 mg en 360 mg:

De capsules bevatten sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met gereguleerde afgifte.

120 mg capsule

Lavendelkleurige ondoorschijnende capsules. Iedere capsule is bedrukt op de cap en de romp, in witte inkt, met 'DIL 120'.

180 mg capsule

Witte en blauw-groene ondoorschijnende capsules. Iedere capsule is bedrukt op de cap en de romp, in zwarte inkt, met 'DIL 180'.

200 mg capsule

Witte en blauwe ondoorschijnende capsules. De capsule bevat geen opdruk.

240 mg capsule

Blauw-groene en lavendelkleurige ondoorschijnende capsules. Iedere capsule is bedrukt op de cap en de romp, in witte inkt, met 'DIL 240'.

300 mg capsule

Witte en lavendelkleurige ondoorschijnende capsules. Iedere capsule is bedrukt op de cap en de romp, in zwarte inkt, met 'DIL 300'.

360 mg capsule

Blaauw-groene ondoorschijnende capsules. Iedere capsule is bedrukt op de cap en de romp, in witte inkt, met 'DIL 360'.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Stabiele angina pectoris

Licht tot matig verhoogde bloeddruk.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De vereiste dosering voor patiënten met angina pectoris kan verschillen van de dosering voor patiënten met verhoogde bloeddruk. De reactie kan verschillen van patiënt tot patiënt, wat voorzichtige titratie vereist. De verschillende sterkten van de tabletten vergemakkelijken titratie tot de optimale dosis.

Gezien de variatie in afgifteprofiel in individuele patiënten kan het nodig zijn de dosis aan te passen wanneer van het ene type diltiazempreparaat met gereguleerde afgifte op het andere wordt overgeschakeld.

Volwassenen:

Verhoogde bloeddruk: De gebruikelijke begindosis is 180 mg, eenmaal per dag.

De dosis mag na 2 à 4 weken worden verhoogd volgens de reactie van de patiënt.

De gebruikelijke onderhoudsdosis bedraagt 240 à 360 mg, eenmaal per dag. De maximale dagelijkse dosis bedraagt 360 mg. Enkelvoudige dagelijkse doses van 300 en 360 mg mogen echter uitsluitend worden toegediend aan patiënten wanneer de therapeutische effecten met kleinere doses ontoereikend zijn en nadat de voordelen nauwkeurig door de arts werden afgewogen tegenover de risico's.

Angina pectoris: Er dient voorzichtig te worden getitreerd bij patiënten met stabiele angina pectoris met het oog op het bepalen van de optimale dosis. De gebruikelijke startdosis is 180 mg, eenmaal per dag. De dosis mag na 2 à 4 weken worden verhoogd volgens de reactie van de patiënt. De gebruikelijke onderhoudsdosis bedraagt 240 à 360 mg, eenmaal per dag. De maximale dagelijkse dosis bedraagt 360 mg.

Enkelvoudige dagelijkse doses van 300 en 360 mg mogen echter uitsluitend worden toegediend aan patiënten wanneer de therapeutische effecten met kleinere doses ontoereikend zijn en nadat de voordelen nauwkeurig door de arts werden afgewogen tegenover de risico's.

Ouderen en patiënten met lever- of nierproblemen:

De plasmaspiegel van diltiazem kan zijn verhoogd bij ouderen en bij patiënten met een minder goed werkende lever of nieren. In die gevallen, bedraagt de startdosis één Diltiazem HCl Retard Mylan capsule

van 120 mg, eenmaal per dag. De hartslag moet regelmatig worden bepaald; indien men minder dan 50 hartslagen per minuut telt, mag de dosis niet worden verhoogd. Het kan nodig zijn de dosis aan te passen met het oog op een toereikende klinische reactie.

Pediatrische patiënten:

Bij kinderen is de veiligheid en werkzaamheid niet aangetoond. Het gebruik van diltiazem in kinderen wordt niet aangeraden.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Neem één capsule Diltiazem HCl Retard Mylan voor of tijdens het eten. Men dient de dosis elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip tot zich te nemen.

Men mag niet op de capsule kauwen. Ze dient volledig te worden ingeslikt, met een slok water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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.
- Hypotensie, ongeacht de oorzaak (< 90 mmHg).
- Myocardinfarct met complicaties (bijv.: bradycardie, hypotensie, congestieve hartinsufficiëntie, verminderde linkerventrikelfunctie).
- Combinatie met dantroleen infusie (zie rubriek 4.5).
- Combinatie met ivabradine (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdig gebruik met lomitapide (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere 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.

Bij patiënten met een verminderde linkerventrikelfunctie, ernstige bradycardie of ernstige hypotensie zijn gevallen van acuut nierfalen secundair aan verminderde nierperfusie gemeld.

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, moet plaatsvinden aan het begin van de behandeling.

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 (zie rubrieken 4.5 en 4.8)

Zoals andere calciumantagonisten heeft diltiazem 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.

Diltiazemhydrochloride HCl Retard Mylan bevat sucrose, natrium en propyleenglycol.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, zoals fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in de print inkt van dit middel.

Diltiazemhydrochloride HCl Retard 120 mg, 240 mg en 300 mg capsules bevat azorubine (E122) wat allergische reacties kan veroorzaken.

De print inkt van de 180 mg, 200 mg en 300 mg capsules bevat kalium. Dit is minder dan mmol (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘kaliumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn:

- *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 als gevolg van de extra verlagende effecten op de hartslag van diltiazem op ivabradine (zie rubriek 4.3).
- *Lomitapide*: diltiazem (een matige remmer van CYP3A4) kan de plasmaconcentraties van lomitapide verhogen door CYP3A4-remming, wat leidt tot een verhoogd risico op toename van leverenzymen (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen waarbij voorzichtigheid geboden is:

- *Lithium*: Gelijktijdig gebruik van diltiazem met lithium geeft een risico op een verhoging van door lithium geïnduceerde neurotoxiciteit.
- *Nitraatderivaten*: Gelijktijdig gebruik van diltiazem en nitraatderivaten kan leiden tot een toename van hypotensieve effecten en zwakte, en additieve vasodilaterende effecten. Bij alle patiënten die

worden behandeld met calciumantagonisten, dienen nitraatderivaten alleen te worden voorgeschreven met een geleidelijke toename in de dosering.

- *Theofylline*: Verhoging van de theofyllinespiegels in de circulatie treedt op.
- *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. Digoxine bloedspiegels kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van diltiazem door een mogelijke afname van de (extra) renale klaring.
- *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. Depressie is gemeld bij gelijktijdig gebruik van diltiazem met bètablokkers (zie rubriek 4.8).
- *Andere anti-aritmica*: Aangezien diltiazem anti-aritmische eigenschappen heeft, wordt gelijktijdig gebruik met andere anti-aritmica 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.
- *Carbamazepine*: Verhoging van de carbamazepinespiegels treedt op. Het wordt aanbevolen om de plasma carbamazepinespiegels te bepalen en indien nodig de dosis aan te passen.
- *Rifampicine*: Bij patiënten die rifampicine in combinatie met diltiazem gebruiken, kunnen zich verlaagde diltiazemspiegels voordoen. (Een verhoging van de diltiazemspiegels kan zich voordoen indien gelijktijdige toediening met rifampicine wordt gestaakt). De patiënt dient nauwkeurig in de gaten te worden gehouden bij het starten en beëindigen van de rifampicine behandeling.
- *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.
- *Ciclosporine*: Verhoging van de ciclosporinespiegels treedt op. Bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine wordt aangeraden de dosering van ciclosporine te verlagen, ciclosporinespiegels te bepalen, de nierfunctie te controleren. De dosering dient aangepast te worden tijdens de combinatietherapie en na het staken hiervan.
- *Fenytoïne*: bij gelijktijdig gebruik van fenytoïne kan diltiazem de plasmaspiegels van fenytoïne verhogen. Het wordt aanbevolen om de fenytoïne plasmaconcentraties te controleren.

Algemene informatie waar rekening mee gehouden dient te 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.

- 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.
- Gelijktijdig gebruik van diltiazem met ticagrelor verhoogde de C_{max} van ticagrelor met 69% en de AUC met een factor 2,7. De C_{max} van de actieve metaboliet nam af met 38% en de AUC bleef onveranderd. Ticagrelor kan gelijktijdig met diltiazem toegediend worden.
- Gelijktijdig gebruik van diltiazem met cilostazol verhoogde de cilostazol AUC met 44% en vergrootte diens farmacologische activiteit met 19%. Op basis van deze data is geen dosisaanpassing nodig.
- Ook gelijktijdig gebruik met grapefruitsap kan resulteren in een verhoogde diltiazem bloedspiegel door remming van CYP3A4. Grapefruitsap is een matige remmer van CYP3A4 bij consumptie van niet meer dan 3 glazen grapefruitsap per dag.
- 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. Gelijktijdige toediening van diltiazem met een CYP3A4-inducer kan resulteren in een verlaging van de plasma diltiazemspiegels.
- *Benzodiazepinen (midazolam, triazolam)*: Diltiazem verhoogt de plasmaconcentraties van midazolam en triazolam significant en verlengt de halfwaardetijden van deze middelen. Voorzichtigheid is geboden als kortwerkende benzodiazepinen die gemetaboliseerd worden via CYP3A4-route, worden voorgeschreven aan patiënten die diltiazem gebruiken.
- *Corticosteroiden (methylprednisolon)*: Remming van het metabolisme van methylprednisolon (CYP3A4) en 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.
- *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. Indien mogelijk, dient een statine te worden gebruikt die niet via CYP3A4 gemetaboliseerd wordt. Indien dit niet mogelijk is, is het een vereiste om de patiënt nauwkeurig te controleren op tekenen en symptomen van een mogelijke statine toxiciteit.

4.6 Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

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. Gebruik van diltiazem 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

Er zijn geen gegevens over het effect van diltiazem op de fertiliteit in de mens.

Dierstudies wijzen niet op enige invloed op de vruchtbaarheid bij gebruik in de aanbevolen doseringen (zie rubriek 5.3).

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 frequenties van de bijwerkingen worden als volgt onderverdeeld:: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1,000$ tot $\leq 1/100$), zelden ($\geq 1/10,000$ tot $\leq 1/1,000$), zeer zelden ($\leq 1/10,000$), niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<i>Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA</i>	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>					trombocytopenie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>					hyperglycemie
<i>Psychische stoornissen</i>			nervositeit, slapeloosheid		stemmingswisselingen (waaronder depressie)
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		hoofdpijn, duizeligheid	syncope		extrapiramidale syndroom
<i>Hartaandoeningen</i>		atrioventriculair blok (kan van de eerste, tweede of derde graad zijn; bundeltakblok kan optreden), hartkloppingen	bradycardie		sinoatriale blok, congestief hartfalen, sinusstilstand hartstilstand (asystole)
<i>Bloedvataandoeningen</i>		opvliegers (flushing)	orthostatische hypotensie		vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis)
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>					Bronchospasme (inclusief astma verergering)

<i>Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA</i>	Zeerv vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>		obstipatie, dyspepsie, maagpijn, misselijkheid	braken, diarree	droge mond	gingivale hyperplasie
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			leverenzymen stijging (AST, ALT, LDH, ALP toename)		hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		erytheem		urticaria	lichtgevoeligheid (inclusief lichenoïde keratose op zon blootgestelde delen van de huid), angioneurotisch oedeem, huiduitslag, erythema multiforme (waaronder het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse), zweten, exfoliatieve dermatitis, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustuleuze, af en toe desquamatieve erytheem en met of zonder koorts, lupusachtig syndroom
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>					gynaecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	perifeer oedeem	asthenie/vermoeidheid, malaise			

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 (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, 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, vasopressoren, inotrope middelen, glucagon, calciumgluconaat infusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumantagonist, antianginosum en antihypertensivum. Diltiazem is een benzothiazepine-derivaat. ATC-code: C08DB01.

Diltiazem remt het transport van calciumionen door de langzame kanalen tijdens depolarisatie van de celmembraan. Dit effect treedt op bij myocardcellen en glad spierweefsel van coronaire en perifere arteriën. Als gevolg hiervan verhoogt diltiazem de flow in de coronaire arteriën en verlaagt het de perifere arteriële weerstand. Dit mechanisme draagt bij aan een verhoging van het zuurstofaanbod naar het myocard.

Op vasculair niveau veroorzaakt diltiazem vaatverwijding en verbetert de arteriële compliantie. Deze vaatverwijding bij hypertensieve patiënten leidt tot verlaging van de bloeddruk als gevolg van verminderde perifere weerstand zonder het veroorzaken van reflextachycardie. Daarentegen wordt een lichte vertraging van de hartslag waargenomen. De doorbloeding van de inwendige organen, in het bijzonder de nieren, alsmede 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.

Bovendien wordt proteïnurie bij behandeling van hypertensie met diltiazem verminderd.

Diltiazem vermindert de linkerventrikelhypertrofie van het hart bij patiënten met hypertensie. Het heeft nauwelijks effect op het hartminuutvolume. Diltiazem heeft een gering negatief chronotroop effect en is gecontra-indiceerd bij een zieke sinusknoop. Het vertraagt de atrioventriculaire geleiding. Diltiazem heeft geen invloed op de geleiding in de bundel van His.

Diltiazem heeft geen invloed op de regulering van het bloedsuikergehalte en het lipidenmetabolisme.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Diltiazem wordt voor ca. 90% geabsorbeerd na orale toediening aan gezonde vrijwilligers.

Maximale plasmaspiegels worden ca. 3-4 uur na orale toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is ca. 40%, voornamelijk als gevolg van een uitgebreid first-pass effect. Na herhaalde toediening is de kinetiek van diltiazem niet-lineair, waardoor er sprake kan zijn van een toename in de biobeschikbaarheid. Steady state wordt bereikt in ca. 3 dagen.

Bij gelijktijdige inname met voedsel zijn geen klinisch relevante wijzigingen waargenomen.

Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt ca. 80-85%. Het verdelingsvolume is ongeveer 5,3 l/kg.

Biotransformatie

Diltiazem wordt door de lever snel en bijna volledig gemetaboliseerd via deacetylatie, N-demethylatie, O-demethylatie en oxidatieve deaminatie. De voornaamste actieve metabolieten zijn N-monodesmethyl-diltiazem en desacetyl-diltiazem met respectievelijk activiteiten van 50% en 20% ten opzichte van diltiazem. Plasmaconcentraties zijn respectievelijk ca. 40% en 10% van de diltiazem plasmaconcentraties na toediening van conventionele diltiazem tabletten.

Eliminatie

De klaring bedraagt ca. 12 ml/min/kg. Diltiazem en de metabolieten worden nauwelijks gedialyseerd. De plasma eliminatiehalfwaardetijd is ca. 4-9,5 uur.

Minder dan 5% van de diltiazem dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden.

Ongeveer 65% van de dosis wordt als diltiazem en metabolieten met de faeces uitgescheiden.

Speciale patiëntengroepen

Bij oudere patiënten kunnen de plasmaspiegels hoger zijn dan bij jonge patiënten. Bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen kunnen de plasmaspiegels hoger zijn dan bij normale patiënten.

Er is aangetoond dat verschillende eenmaal daagse formuleringen een ander farmacokinetisch profiel vertonen voor diltiazem. Daarom wordt aangeraden Diltiazem HCl Retard Mylan niet te vervangen door andere vormen van diltiazem.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit preklinische onderzoeken tonen geen speciale risico's voor mensen op basis van conventionele toxiciteitsonderzoeken met enkelvoudige en herhaalde doses, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel. Tijdens reproductietoxiciteitsonderzoeken veroorzaakte diltiazem skeletafwijkingen, voornamelijk bestaande uit ledematen- en staartdefecten, evenals een klein aantal wervel- en ribvormingen. Bij ratten, muizen en konijnen veroorzaakte diltiazem embryotoxiciteit en skeletafwijkingen.

Er werd geen vermindering van de vruchtbaarheid waargenomen bij ratten bij doses tot 100 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE BIJZONDERHEDEN**6.1. Lijst van hulpstoffen**

Inhoud van de capsule:

sucrosemonostearaat

microkristallijne cellulose

povidone

magnesium stearaat

talk

titanium dioxide (E171)

hypromellose

polysorbaat 80

polyacrylate dispersie 30% (nonoxynol, droog)

simethicone emulsie (simeticon, methylcellulose, sorbaatzuur, natriumchloride)

Capsule omhulling:

120 mg

Gelatine

Azorubine (E122)

Indigotine (E132)

Titanium dioxide (E171)

180 mg:

Gelatine

Titanium dioxide (E171)

quinoline geel (E104)

Indigotine (E132)

200 mg:

Gelatine

Titanium dioxide (E171)

Indigotine (E132)

240 mg:

Gelatine

Azorubine (E122)

Indigotine (E132)

Titanium dioxide (E171)

quinoline geel (E104)

300 mg:

Gelatine

Azorubine (E122)

Indigotine (E132)

Titanium dioxide (E171)

360 mg:

Gelatine

quinoline geel (E104)

Indigotine (E132)

Titanium dioxide (E171)

Printing ink:

120 mg/ 240 mg/ 360 mg:

shellak

propyleen glycol

natrium hydroxide

polyvinylpyrrolidone

titanium dioxide (E171)

180 mg/200 mg/ 300 mg:

shellak

propyleen glycol

ammonium hydroxide
kalium hydroxide
zwart ijzer oxide (E172)

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 licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De capsules zijn verpakt in blisters van PVC/aluminium.

De verpakkingsgrootten zijn 30 capsules per blister.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen.

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

Mylan B.V.

Krijgsman 20

1186 DM Amstelveen

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

RVG 22526: Diltiazem HCl Retard Mylan 120 mg, capsules met gereguleerde afgifte

RVG 22527: Diltiazem HCl Retard Mylan 180 mg, capsules met gereguleerde afgifte

RVG 100833: Diltiazem HCl Retard Mylan 200 mg, capsules met gereguleerde afgifte

RVG 22528: Diltiazem HCl Retard Mylan 240 mg, capsules met gereguleerde afgifte

RVG 22529: Diltiazem HCl Retard Mylan 300 mg, capsules met gereguleerde afgifte

RVG 22530: Diltiazem HCl Retard Mylan 360 mg, capsules met gereguleerde afgifte

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

Datum van eerste verlening van de vergunning RVG 22526-30: 12 januari 1998

Datum van eerste verlening van de vergunning RVG 100833: 16 januari 2009

Datum van laatste verlenging RVG 22526-30: 12 januari 2013

Datum van laatste verlenging RVG 100833: 16 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 1 juni 2023