SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TILDIEM 60 mg tabletten
TILDIEM RETARD 200 mg harde capsules met verlengde afgifte
TILDIEM RETARD 300 mg harde capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TILDIEM 60 mg tabletten:
Diltiazemhydrochloride 60 mg
Hulpstoffen met bekend effect
Lactose 125,5 mg per tablet, gehydrogeneerde ricinusolie 28 mg per tablet.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

TILDIEM RETARD 200 mg harde capsules met verlengde afgifte:
Diltiazemhydrochloride 200 mg
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

TILDIEM RETARD 300 mg harde capsules met verlengde afgifte:
Diltiazemhydrochloride 300 mg
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

TILDIEM 60 mg tabletten: ronde, witte tabletten.

TILDIEM RETARD 200 mg harde capsules met verlengde afgifte: ondoorschijnende capsules met verlengde afgifte met een grijs lichaam en een roos kapje, gevuld met witte sferoïden met onmiddellijke en verlengde afgifte.

TILDIEM RETARD 300 mg harde capsules met verlengde afgifte: ondoorschijnende capsules met verlengde afgifte met een wit lichaam en een geel kapje, gevuld met witte sferoïden met onmiddellijke en verlengde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Basisbehandeling van alle vormen van angina pectoris, met name inspanningsgebonden angina, spontane angina, met inbegrip van Prinzmetal angina en instabiele angina.

Diltiazem kan ook gebruikt worden bij de behandeling van silentieuze ischemie.

NB:

Diltiazem is niet aangewezen voor de behandeling van een acute aanval van angina pectoris.

- Arteriële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Gebruikelijke dosering: 180 tot 360 mg per dag volgens de behoeften van de patiënt.

De formulering TILDIEM 60 mg tabletten is voorbehouden voor de indicatie angina pectoris.
De vormen TILDIEM RETARD 200 mg en 300 mg zijn aangewezen voor de behandeling van angina pectoris, en eveneens voor de behandeling van arteriële hypertensie.

- **Angina pectoris**:

TILDIEM 60 mg:
1 tablet van 60 mg 3 maal per dag : eventueel de dosis verhogen met een maximum van 3 maal 2 tabletten per dag.

TILDIEM RETARD 300 mg, TILDIEM RETARD 200 mg:
De gebruikelijke dosering is 1 capsule van TILDIEM RETARD 300 mg in één enkele inname per dag.
De behandeling kan gestart worden met 1 capsule van TILDIEM RETARD 200 mg in één enkele inname per dag, in het bijzonder bij de volgende patiënten :

- bejaarde patiënten, à fortiori met bradycardie en / of onder polymedicatie.
- patiënten met nierinsufficiëntie.
- patiënten met leverinsufficiëntie.

De capsule 's morgens of 's avonds innemen, vóór of tijdens een maaltijd.
Het precieze uur van inname in de loop van de dag heeft geen belang maar het moet relatief constant blijven bij eenzelfde patiënt.

- **Arteriële hypertensie**:

TILDIEM RETARD 300 mg, TILDIEM RETARD 200 mg:

De gebruikelijke dosering is 1 capsule van TILDIEM RETARD 300 mg in één enkele inname per dag.
De behandeling kan gestart worden met 1 capsule van TILDIEM RETARD 200 mg in één enkele inname per dag, in het bijzonder bij de volgende patiënten:

- bejaarde patiënten à fortiori met bradycardie en / of onder polymedicatie.
- patiënten met nierinsufficiëntie.
- patiënten met leverinsufficiëntie.
- patiënten die een bitherapie met antihypertensiva nodig hebben.

De capsule 's morgens of 's avonds innemen, vóór of tijdens een maaltijd.
Het precieze uur van inname in de loop van de dag heeft geen belang maar het moet relatief constant blijven bij eenzelfde patiënt.

Pediatrische patiënten
De werkzaamheid en de tolerantie van diltiazem bij kinderen werden niet bepaald. Zijn gebruik is dus niet aanbevolen bij kinderen.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
De tablet of de capsule moet met een beetje water ingeslikt worden, zonder ze stuk te bijten.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Sick sinus syndroom, behalve bij aanwezigheid van een functionerende ventriculaire pacemaker.

  - Atrio-ventriculaire blok van de tweede of de derde graad behalve bij aanwezigheid van een functionerende ventriculaire pacemaker.
  - Ernstige bradycardie (minder dan 40 slagen per minuut).
  - Linkerventrikelinsufficiëntie met pulmonaire stase, ongeacht de oorsprong ervan
  - Hypotensie van om het even welke oorsprong (< 90 mmHg).
  - Myocardinfarct met complicaties (bijv. : bradycardie, hypotensie, congestieve hartinsufficiëntie, verminderde linkerventrikelfunctie).
  - Associatie met dantroleen (infusie) (zie rubriek 4.5.)

- Associatie 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 een verminderde linkerventrikelfunctie, een bradycardie (risico van toename) of een atrio-ventriculaire blok van de 1ste graad op ECG (risico van toename en, in zeldzame gevallen, van een volledige 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.

Strikte monitoring is noodzakelijk wanneer diltiazem gelijktijdig wordt ingenomen met digoxine. Het is daarom aanbevolen digoxine te meten bij het opstarten, aanpassen of stopzetten van diltiazem (zie rubriek 4.5. Interacties met andere geneesmiddelen).

Bij bejaarde personen en bij patiënten met nierinsufficiëntie of met leverinsufficiëntie kunnen de plasmaconcentraties van diltiazem verhoogd zijn. Het is aanbevolen om bijzonder aandachtig te zijn voor de contra-indicaties en de gebruiksvoorzorgen en om een strikte monitoring uit te oefenen, in het bijzonder van de hartfrequentie en het ECG in het begin van de behandeling.

Vóór een algemene anesthesie moet de anesthesist verwittigd worden van de huidige behandeling met diltiazem. De afname van de contractiliteit, de geleidbaarheid en het automatisme van het hart, alsook de vasodilatatie die waargenomen worden met anesthetica, kunnen versterkt zijn door de calciumantagonisten.

Calciumantagonisten, zoals diltiazem, kunnen geassocieerd zijn met humeurswijzigingen, met inbegrip van depressie (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Zoals andere calciumantagonisten, heeft diltiazem een inhiberend effect op de intestinale motiliteit. Daarom zal het met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die het risico lopen op de ontwikkeling van een intestinale obstructie.

Bij patiënten met latente of uitgesproken diabetes mellitus is een strikte controle nodig gezien een mogelijke toename van de glucosespiegels in het bloed.

Het gebruik van diltiazem kan bronchospasmen veroorzaken, inclusief astma-verergering, vooral bij patiënten met bestaande bronchiale hyperreactiviteit. Er zijn ook gevallen gerapporteerd na dosistoename. Patiënten moeten opgevolgd worden voor aanwijzingen en symptomen van verslechterde ademhaling tijdens het gebruik van diltiazem.

Voorzichtigheid is geboden wanneer directe orale anticoagulantia (DOAC's) gelijktijdig worden toegediend met diltiazem, welke een matige CYP3A4 en een zwakke P-gp-remmer is, met name bij patiënten met een hoog risico op bloeding (zie Interacties).

Tildiem 60 mg tabletten bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Tildiem 60 mg tabletten bevat gehydrogeneerde ricinusolie. Kan maagklachten en diarree veroorzaken.

Tildiem Retard 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

Farmacokinetische interacties:

a) Effect van diltiazem op andere geneesmiddelen:

CYP3A4 en/of PgP substraten:

Diltiazem wordt beschouwd als een middelmatige remmer van de CYP3A4, het verhoogt 3,8 maal de blootstelling aan oraal midazolam, een selectief substraat van CYP3A4. Diltiazem is ook een remmer van de effluxtransporter, P-glycoproteïne. De gelijktijdige toediening met andere CYP3A4/P-glycoproteïne substraten kan leiden tot een stijging van de plasmaconcentratie van elk gelijktijdig toegediend geneesmiddel.

- Fenytoïne: bij gelijktijdige toediening met fenytoïne, kan diltiazem de plasmaconcentratie

van fenytoïne verhogen.

- Ciclosporine: Stijging van de circulerende spiegels van ciclosporine.

Het is aanbevolen om de dosis van ciclosporine te verlagen, de nierfunctie te controleren, de circulerende spiegels van ciclosporine te doseren en om de dosering aan te passen tijdens de associatie en na de stopzetting ervan.

- Benzodiazepines (midazolam, triazolam): diltiazem verhoogt op significante wijze de plasmaconcentraties van midazolam en triazolam en verlengt hun halfleven. Bijzondere voorzorg dient te worden besteed wanneer kortwerkende benzodiazepines, die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, worden voorgeschreven aan patiënten die diltiazem gebruiken.

- Corticosteroïden (methylprednisolon): Inhibitie van het methylprednisolonmetabolisme (CYP3A4) en inhibitie van de P-glycoproteïne. De patiënt dient strikt te worden opgevolgd wanneer men een behandeling met methylprednisolon initieert. Een aanpassing van de dosis van methylprednisolon kan nodig zijn.

- Statines: diltiazem is een CYP3A4 remmer en het is aangetoond dat het de AUC van bepaalde statines op significante wijze kan doen toenemen. Het risico op myopathie en op rhabdomyolyse, veroorzaakt door statines die gemetaboliseerd worden door CYP3A4, kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van diltiazem. Indien mogelijk, dient een statine, die niet door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, te worden gebruikt, anders is een nauwlettende monitoring van de tekens en symptomen van een potentiële statinetoxiciteit noodzakelijk.

- Theofylline: stijging van de circulerende spiegels van theofylline.

- Carbamazepine: stijging van de circulerende carbamazepinespiegels.

  Het is aanbevolen om de plasmaspiegels van carbamazepine te meten en de dosis indien nodig aan te passen.

- Digoxine: gelijktijdige toediening van diltiazem verhoogt de plasmaconcentraties en

blootstelling aan digoxine met ongeveer 40%.
Calciumantagonisten kunnen de serumspiegels van digoxine hetzij verhogen, hetzij ongewijzigd laten: diltiazem kan de serumspiegels van digoxine verhogen of niet veranderen. Het is daarom aanbevolen digoxine te meten bij het opstarten, aanpassen of stopzetten van diltiazem.

- Cilostazol: Remming van de cilostazol metabolisatie (CYP3A4). Er is aangetoond dat

diltiazem de blootstelling aan cilostazol verhoogt en de farmacologische activiteit ervan verhoogt.

- Ivabradine: zie hieronder “Farmacodynamische interacties”

- 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). Gelijktijdig gebruik is tegenaangewezen.

- Diltiazem, een matige CYP3A4- en zwakke P-gp-remmer, kan de plasmaconcentratie van DOAC’s verhogen wanneer deze gelijktijdig met diltiazem worden toegediend. Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdige behandeling met DOAC’s. Patiënten moeten worden opgevolgd, in het bijzonder patiënten met een hoog risico op bloeding.
- Colchicine: Colchicine is een substraat voor zowel CYP3A als het effluxtransporter P-glycoproteïne (P-gp). Van diltiazem is bekend dat het CYP3A en P-gp remt. Wanneer diltiazem en colchicine samen worden toegediend, kan remming van P-gp en/of CYP3A door diltiazem leiden tot verhoogde blootstelling aan colchicine. Gecombineerd gebruik wordt niet aanbevolen.

b) Effect van andere geneesmiddelen op diltiazem

CYP3A4 remmers:

- Diltiazem wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Een matige stijging (minder dan het dubbele) van de plasmaconcentratie van diltiazem werd waargenomen bij de gelijktijdige toediening met een krachtigere CYP3A4 remmer (zoals indinavir, ritonavir, nelfinavir, clarithromycin, itraconazol, ketoconazol, nefazodon en voriconazole).

Pompelmoessap kan de blootstelling aan diltiazem verhogen (1,2 maal). Patiënten die pompelmoessap drinken, moeten opgevolgd worden i.v.m. een toename van de bijwerkingen van diltiazem. Pompelmoessap moet vermeden worden bij een vermoeden van interactie.

- H_2-antihistaminica (cimetidine, famotidine, nizatidine en ranitidine): stijging van de plasmaspiegels van diltiazem.
De patiënten behandeld met diltiazem moeten nauwgezet worden opgevolgd in het begin en aan het einde van een behandeling met een H_2-antihistaminicum. Het kan nodig zijn om de dagdosis van diltiazem aan te passen.

CYP3A4 inductoren:

De gelijktijdige toediening van diltiazem met een CYP3A4 inductor (zoals carbamazepine, St Janskruid) kan leiden tot een daling van de plasmaconcentratie van diltiazem.

- Rifampicine:
Risico op daling van de plasmaspiegels van diltiazem na het starten van een therapie met rifampicine.
De patiënt moet nauwgezet worden opgevolgd bij het starten en stoppen van een behandeling met rifampicine.

Farmacodynamische interacties:

Combinaties die tegenaangewezen zijn uit veiligheid:

- Dantroleen (infusie): Letale ventriculaire fibrillatie wordt regelmatig waargenomen bij dieren na gelijktijdige intraveneuze toediening van verapamil en dantroleen. De combinatie van een calciumantagonist en dantroleen is daarom potentieel gevaarlijk (zie rubriek 4.3. Contra-indicaties).

- Ivabradine

Zowel diltiazem als ivabradine zijn hartslagverlagende stoffen. Gelijktijdig gebruik met ivabradine is gecontraïndiceerd vanwege het bijkomende hartslagverlagende effect van diltiazem op ivabradine (zie rubriek 4.3). Diltiazem verhoogt de blootstelling aan ivabradine (2 tot 3 maal verhoging in AUC) via CYP 3A4 inhibitie. Dit kan leiden tot een verergering van de vermindering in hartslag van de patiënt (zie rubriek 4.3., Contra-indicaties).

Combinaties die gebruiksvoorzorgen vereisen:

Geneesmiddelen die de hypotensieve effecten versterken:

- Nitraten: toename van het hypotensief effect en lipothymieën (additie van vasodilaterende effecten).

Bij alle patiënten die behandeld worden met calciumantagonisten, mogen nitraten enkel in progressief stijgende dosissen worden voorgeschreven.

- Alfa-antagonisten: toename van het hypotensief effect.

De associatie met alfa-antagonisten kan hypotensie uitlokken of versterken. De combinatie van diltiazem met een alfa-antagonist mag alleen overwogen worden onder strikte monitoring van de bloeddruk.

- Röntgencontrastmiddelen: de cardiovasculaire effecten, zoals hypotensie, na een

intraveneuze bolus van een ionisch röntgencontrastmiddel kunnen verhoogd zijn bij patiënten die behandeld worden met diltiazem. Speciale voorzorg is vereist bij patiënten die gelijktijdig diltiazem en röntgencontrastmiddelen toegediend krijgen.

- Tri-tetracyclische antidepressiva en neuroleptica :
Mogelijkheid van toename van het antihypertensief effect van diltiazem.

Geneesmiddelen die het hartritme verlagen:

- Amiodarone, digoxine: verhoogd risico op bradycardie
Voorzichtigheid is vereist in geval van combinatie met diltiazem, in het bijzonder bij bejaarden of bij gebruik van hoge dosissen.
Risico op stijging van de digoxinespiegels.

- Bètablokkers: mogelijkheid van ritmestoornissen (overdreven bradycardie, sinus arrest), stoornissen in de sino-atriale en atrio-ventriculaire geleiding en hartinsufficiëntie (synergie van effecten). Deze combinatie mag enkel gebeuren onder een strikte klinische en elektrocardiografische monitoring, in het bijzonder in het begin van de behandeling.
Een verhoogd risico op depressie werd gerapporteerd wanneer diltiazem gelijktijdig wordt gebruikt met bètablokkers (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

- Andere anti-aritmica:
Aangezien diltiazem anti-aritmische eigenschappen heeft, is het gelijktijdig voorschrijven met andere anti-aritmica (kinidine, disopyramide, lidocaïne en derivaten) niet aanbevolen omwille van de toename van cardiale bijwerkingen door additieve effecten. Deze combinatie mag enkel gebruikt worden onder een strikte klinische en elektrocardiografische monitoring.

- Anesthesie: De afname van de contractiliteit, van de geleiding en van het automatisme van het hart, alsook de vasodilatatie die worden waargenomen met anesthetica, kunnen versterkt zijn door de calciumantagonisten. Bij het gelijktijdig gebruik van halogene anesthetica en diltiazem, moet de dosering van diltiazem aangepast worden aan de hemodynamische respons. Een afname van de snelheid van decurarisatie zou waargenomen kunnen worden bij patiënten die tijdens de anesthesie gelijktijdig behandeld worden met diltiazem en curare.
Het gelijktijdig gebruik van nitraten tijdens de anesthesie kan het hypotensief effect van diltiazem versterken (zie rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen:
Diltiazem kan leiden tot QT-verlenging, wanneer het wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdige behandeling met adequate 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 mogelijke risico's en voordelen van de behandeling.

Andere:

- Lithium: risico op toename van de door lithium geïnduceerde neurotoxiciteit.

- Acetylsalicylaten: omwille van het verhoogd risico op bloedingen door een potentieel additief effect op de bloedplaatjesaggregatie moet het gelijktijdig gebruik van acetylsalicylaten en diltiazem met de nodige voorzichtigheid gebeuren.

Algemene informatie om in acht te nemen:
Omwille van de potentiële bijkomende effecten, zijn bijzondere aandacht en een nauwgezette titratie vereist bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diltiazem en andere producten waarvan bekend is dat ze effecten hebben op de hartcontractiliteit en/of op de hartgeleiding.

Zie ook de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen voor bijkomende inlichtingen en aanbevelingen.

- Bloedplaatjesremmers

In een farmacodynamische studie werd aangetoond dat diltiazem de bloedplaatjes aggregatie verhindert. Hoewel de klinische significantie van deze bevinding onbekend is, dienen mogelijke additieve effecten in acht genomen te worden wanneer samen gebruikt met bloedplaatjesremmers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er bestaan zeer weinig gegevens over het gebruik van diltiazem bij zwangere patiënten. Studies uitgevoerd bij sommige dierspecies (rat, muis, konijn) toonden een toxiciteit op de voortplanting aan. Om deze reden is de toediening van diltiazem niet aanbevolen bij de zwangere vrouw of bij een vrouw die zwanger kan worden en die geen doeltreffende contraceptie gebruikt.

Borstvoeding
Diltiazem wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding dient te worden vermeden wanneer men dit geneesmiddel gebruikt.
Als het gebruik van diltiazem medisch noodzakelijk wordt geacht, moet er een alternatieve methode ingesteld worden om het kind te voeden.

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

Op basis van de gerapporteerde neveneffecten zoals duizeligheid (vaak) en malaise (vaak) kan het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen verstoord zijn. Er werden echter geen studies uitgevoerd.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die hieronder worden vermeld, werden geklasseerd volgens systeem-orgaanklasse en volgens de CIOMS frequentie op basis van de volgende conventie:

Zeer vaak (≥ 1/10) ; Vaak (≥ 1/100, < 1/10) ; Soms (≥ 1/1000, < 1/100) ; Zelden (≥ 1/10000, < 1/1000) ; Zeer zelden (< 1/10000) ; frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed en lymfestelselaandoeningen:
Frequentie niet bekend: trombocytopenie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:
Frequentie niet bekend: hyperglycemie

Psychische stoornissen:
Soms: zenuwachtigheid, slapeloosheid.
Frequentie niet bekend: humeurswijzigingen (met inbegrip van depressie).

Zenuwstelselaandoeningen:
Vaak: hoofdpijn, duizeligheid.
Soms: syncope.
Frequentie niet bekend: extrapyramidaal syndroom.

Hartaandoeningen:
Vaak: atrioventriculaire blok (kan van eerste, tweede of derde graad zijn; een bundeltakblok kan optreden), palpitaties.
Soms: bradycardie.
Frequentie niet bekend: sino-atriale blok, congestieve hartinsufficiëntie, sinusarrest, hartstilstand (asystole).

Bloedvataandoeningen:
Vaak: flushing.
Soms: orthostatische hypotensie.
Frequentie niet bekend: vasculitis (met inbegrip van leukocytoplastische vasculitis).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:
Frequentie niet bekend: bronchospasmen (inclusief astmaverergering)

Maagdarmstelselaandoeningen:
Vaak: constipatie, dyspepsie, gastralgie, misselijkheid.
Soms: braken, diarree.
Zelden: droge mond.
Frequentie niet bekend: tandvleeshyperplasie.

Lever- en galaandoeningen:
Soms: stijging van de leverenzymen (AST, ALT, LDH, ALP).
Frequentie niet bekend: hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen:
Vaak: erytheem.
Zelden: urticaria.
Frequentie niet bekend : fotosensibiliteit (met inbegrip van lichenoïde keratosis op de aan de zon blootgestelde huidoppervlakten), angio-oedeem, rash, polymorf erytheem (met inbegrip van Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse), transpiratie, exfoliatieve dermatitis, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), occasioneel desquamatief erytheem al dan niet gepaard gaand met koorts, lupusachtig syndroom, lichenoïde geneesmiddeleneruptie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:
Frequentie niet bekend: gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:
Zeer vaak: perifeer oedeem.
Vaak: 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:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie –Website: www.eenbijwerkingmelden.be – e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Het klinisch beeld van acute overdosering kan bestaan uit ernstige hypotensie die kan evolueren naar collaps en acuut nierletsel, sinusale bradycardie met of zonder isoritmische dissociatie, sinusarrest, atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen en hartstilstand.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis diltiazem die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na iname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

De behandeling moet gebeuren in ziekenhuismilieu en moet omvatten: maagspoeling en/of osmotische diurese.

De geleidingsstoornissen kunnen behandeld worden door een tijdelijke elektrosystolische behandeling.

De corrigerende behandelingen die voorgesteld worden, zijn: atropine, vasopressiva, inotrope middelen, glucagon, calciumgluconaat toegediend via perfusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve calciumantagonist met directe cardiale effecten, benzothiazepinederivaat.
ATC code: C08DB01 – cardiovasculair systeem.
Diltiazem wordt erkend als het referentieproduct in klasse III van de calciumantagonisten (classificatie van de WGO).

Diltiazem vermindert selectief de calciuminflux ter hoogte van de trage voltage-afhankelijke calciumkanalen van de gladde spiervezels van de bloedvaten en van de myocardspiervezels. Door dit mechanisme verlaagt diltiazem de intracellulaire calciumconcentratie ter hoogte van de contractiele proteïnen.

Anti-angineuze eigenschappen :
Diltiazem heeft een vasodilaterend effect op de coronairen en verhoogt het debiet ervan. Het heeft geen grote invloed op het hartdebiet. Op een gezond myocard werd er geen negatief inotroop effect aangetoond.

Diltiazem vertraagt matig de hartfrequentie en kan een pathologische sinusknoop onderdrukken. Het heeft geen effect op de geleiding in de bundel van His en lager.

Door zijn meer uitgesproken bradycardiserend effect op hoge hartfrequenties en de afname van de systemische arteriële weerstand, vermindert diltiazem de hartarbeid.
Bij hypertensieve patiënten vermindert diltiazem de linkerventrikelhypertrofie.

Antihypertensieve eigenschappen :
Ter hoogte van de bloedvaten komt het calciumantagonistisch effect van diltiazem tot uiting door een matige arteriële vasodilatatie. Het verbetert de compliance van de grote arteriën. Deze evenwichtige vasodilatatie leidt tot een daling van de bloeddruk als gevolg van een afname van de perifere weerstand, zonder reflexe tachycardie uit te lokken. Er bestaat daarentegen een meer uitgesproken bradycardiserend effect op de hoge hartfrequenties.

Globaal vermindert Tildiem de zuurstofbehoeften van het myocard en het verbetert het zuurstofaanbod.

Andere effecten :
Het visceraal bloeddebiet, in het bijzonder het nierdebiet, blijft behouden of is toegenomen.
Na acute toediening wordt er een discreet natriuretisch effect waargenomen.
Diltiazem heeft geen invloed op de glycoregulatie, noch op het lipidenmetabolisme ; in het bijzonder heeft het geen ongunstig effect op de plasmalipoproteïnen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Diltiazem hydrochloride heeft een asymmetrisch koolstofatoom op posities 2 en 3, en is een d-cis-(2S, 3S)-isomeer. Diltiazem is goed oplosbaar in water, methanol, chloroform en mierenzuur. De algemene farmacokinetische gegevens zijn afkomstig van studies met gezonde vrijwilligers.

Absorptie
Bij gezonde vrijwilligers wordt diltiazem goed geabsorbeerd op intestinaal niveau (≥ 90 %).
Dertig minuten na zijn orale toediening verschijnt het in het bloed.
Bij chronische toediening in constante dosering zijn de plasmaconcentraties stabiel en de steady state wordt bereikt binnen de 48 uur met TILDIEM 60 mg en binnen de 72 uur met TILDIEM RETARD 200 mg en TILDIEM RETARD 300 mg. Men noteert een stijging van ongeveer 30 % van de volgende parameters : Cmax, AUC en Cmin, in vergelijking met de theoretische waarde berekend na eenmalige toediening. Deze stijging is te wijten aan een partiële verzadiging van het first-pass effect in de lever.

Na de inname van TILDIEM 60 mg wordt de plasmaconcentratiepiek bereikt tussen het 3de en het 4de uur ; het schijnbaar plasmahalfleven bedraagt 4 tot 8 uur.
De biodisponibiliteit van de tabletten TILDIEM 60 mg bedraagt ongeveer 40% omwille van een first-pass effect in de lever.

De biodisponibiliteit van de capsules TILDIEM RETARD 200 mg en TILDIEM RETARD 300 mg bedraagt ongeveer 35 ± 5 % omwille van een first-pass effect in de lever.
Er is geen wijziging in het metabolisme in vergelijking met de vorm TILDIEM 60 mg.

TILDIEM RETARD 200 mg en TILDIEM RETARD 300 mg laten een langdurige absorptie van het werkzaam bestanddeel toe, wat zich uit in stabiele plasmaconcentraties tussen 2 en 14 uur, na de inname, een periode waarin de plasmaconcentratiepiek optreedt.

De inname van voedsel heeft geen significante invloed op de kinetiek van TILDIEM RETARD 200 mg en TILDIEM RETARD 300 mg; maar men noteert een tendens tot een grotere absorptie tijdens de eerste uren na de toediening, als deze gebeurt tijdens de maaltijden.

Distributie
Diltiazem wordt uitvoerig verdeeld door het lichaam en is voor 85 tot 87% gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie
Diltiazem wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever, hoofdzakelijk via N-demethylatie en deacetylatie. De metabolisatie gebeurt hoofdzakelijk door het CYP3A4 dat voor het grootste deel van de metabolische klaring van diltiazem instaat. De metabolieten, N-desmethyldiltiazem en desacetyldiltiazem vertonen respectievelijk 20% en 50% van de coronaire vasodilatatie van de oorspronkelijke component.

Eliminatie
Het eliminatiehalfleven van diltiazem varieert tussen de 3 tot 7 uur.
De excretie is biliair (65%) en urinair (35 %). Gemiddeld wordt slechts 3 % van de toegediende dosis teruggevonden in de urine onder de vorm van onveranderd diltiazem en 5% wordt teruggevonden onder de vorm van de actieve metaboliet.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie
Er bestaat een verband tussen de plasmaconcentratie en de werkzaamheid. De plasmaspiegels die nodig zijn om een voldoende werkzaamheid bij angina te bekomen, zijn gemiddeld gelegen tussen 70 en 200 ng/ml. Het zou er bovendien op lijken dat deze plasmaspiegels des te hoger moeten zijn naarmate de angina ernstiger is.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen
Bij toediening van gelijke dosissen kunnen de plasmaconcentraties hoger zijn bij bejaarde personen omwille van een toegenomen biodisponibiliteit.
Bij bejaarde personen zijn de concentraties die waargenomen worden na toediening van TILDIEM RETARD 200 mg hoger dan deze die verkregen worden bij jonge personen. Maar ze blijven echter lager dan deze die waargenomen worden bij jonge personen na toediening van TILDIEM RETARD 300 mg.

Leverfunctiestoornissen
Bij toediening van gelijke dosissen kunnen de plasmaconcentraties hoger zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie omwille van een toegenomen biodisponibiliteit.

Nierfunctiestoornissen
Bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn de waargenomen plasmaconcentraties gemiddeld hoger dan bij jonge personen; de dosis dient slechts te worden verlaagd wanneer de klinische respons dit vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tildiem 60 mg tabletten:
Lactose- Gehydrogeneerde ricinusolie - Macrogol 6000 - Magnesiumstearaat.

Tildiem retard 200 mg harde capsules met verlengde afgifte:
Cellulose – Natriumcarboxymethylcellulose – Copolymeer van acryl- en methacrylesters – Ethylcellulose – Diacetylmonoglyceriden – Magnesiumstearaat – Gelatine – Titaandioxide (E171) – Rood ijzeroxide (E172).

Tildiem retard 300 mg harde capsules met verlengde afgifte:
Cellulose – Natriumcarboxymethylcellulose – Copolymeer van acryl- en methacrylesters – Ethylcellulose – Diacetylmonoglyceriden – Magnesiumstearaat – Gelatine – Titaandioxide (E171) – Geel ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tildiem 60 mg tabletten: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Tildiem retard 200 mg harde capsules met verlengde afgifte: bewaren beneden 25°C.
Tildiem retard 300 mg harde capsules met verlengde afgifte: bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Tildiem 60 mg is beschikbaar in dozen van 50 of 100 tabletten in blisterverpakking. Dozen van 100x1 tabletten in blisterverpakking zijn ook beschikbaar voor de ziekenhuizen.
- Tildiem Retard 200 mg is beschikbaar in dozen van 28 capsules in blisterverpakking. Dozen van 50x1 capsules in blisterverpakking zijn ook beschikbaar voor de ziekenhuizen.
- Tildiem Retard 300 mg is beschikbaar in dozen van 28 capsules in blisterverpakking. Dozen van 50x1 of 100x1 capsules in blisterverpakking zijn ook beschikbaar voor de ziekenhuizen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel. 02/710 54 00

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

Tildiem 60 mg : BE120872
Tildiem Retard 200 mg : BE177457
Tildiem Retard 300 mg : BE156371

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Tildiem 60 mg : 02.09.1982
Tildiem Retard 200 mg : 23.08.1996
Tildiem Retard 300 mg : 16.12.1991

Datum van laatste verlenging: 11.10.2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/12/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 29/01/2026