



Pulmonale hypertensie: diltiazem + verapamil

7706/7707

CCB: calcium channel blockers;
CO: cardiac output (hartminuutvolume);
CI: cardiac index (= CO/lichaamsoppervlak);
DPAH: drug-associated pulmonale arteriële hypertensie;
HPAH: erfelijke pulmonale arteriële hypertensie;
IPAH: idiopathische pulmonale arteriële hypertensie;
NYHA: New York Heart Association;
PAH: pulmonale arteriële hypertensie;
PAP: pulmonale arteriële druk;
PH: pulmonale hypertensie;
PVR: pulmonale vaatweerstand;
RAP: rechter atriumdruk;
RHC: rechterhartkatheterisatie;
RV: rechter ventrikel;

Datum literatuursearch: 14-02-2023

CONCLUSIE

Behandeling met diltiazem of verapamil kan vanwege het negatief inotroop effect tot ernstige cardiale bijwerkingen leiden bij patiënten met pulmonale hypertensie. In onderzoek zijn gevallen van overlijden, ernstige systemische hypotensie, hartstilstand, pijn op de borst, ernstige dyspneu en misselijkheid en braken gemeld [Sitbon et al 1998; Rich et al 1991; Rich et al 1987; Packer et al 1984]. Om deze reden moet toepassing bij patiënten met pulmonale hypertensie worden vermeden.

Diltiazem kan worden toegepast bij een selecte groep van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, mits ze positief reageren op een vasoreactiviteitstest [ESC/ERS 2022 Guideline Pulmonary Hypertension]. Dit dient altijd op voorschrift van een cardioloog of longarts uit een expertisecentrum voor pulmonale hypertensie te gebeuren.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Diltiazem en verapamil zijn calciumantagonisten en hebben vooral effect op de L-type calciumkanalen in het myocard. Naast vaatverwijdende effecten, hebben ze negatief inotrope, negatief chronotrope en negatief dromotrope effecten. Het vaatverwijdend effect van diltiazem is groter dan dat van verapamil. Bij verapamil zijn juist de negatief inotrope, negatief chronotrope en negatief dromotrope effecten groter dan bij diltiazem (1).

Door de vaatverwijding van de pulmonale vaten neemt de pulmonale vaatweerstand (PVR) en pulmonale arteriële druk (PAP) af. De negatief inotrope effecten van diltiazem en verapamil kunnen bij rechterventrikel dysfunctie door PH echter voor verlaging van de cardiac output zorgen. Hierdoor kunnen complicaties zoals ernstige dyspneu, ernstige hypotensie, shock, hartstilstand en overlijden voorkomen.

De calciumantagonisten nifedipine, amlodipine en diltiazem worden als behandeling in relatief hoge dosering gebruikt bij een kleine patiëntengroep met pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Het gaat hierbij om patiënten die positief reageren op de zogenaamde vasoreactiviteitstest. De keuze van de calciumantagonist hangt af van de basale hartslag van de patiënt. Bij een lage hartslag gaat de voorkeur uit naar nifedipine en amlodipine, bij een wat hogere hartslag naar diltiazem (1). Toepassing vindt plaats onder intensieve monitoring.

Op basis van klinische expertise van twee cardiologen uit twee verschillende expertisecentra voor pulmonale hypertensie, is besloten om de dihydropyridines buiten beschouwing te laten. Toepassing hiervan bij pulmonale hypertensie gaat meestal niet gepaard met problemen.

1. Informatorium Medicamentorum. Inleidende tekst Calciumantagonisten (geraadpleegd 20-02-2023).

PICO

P(atient)	Patiënten met pulmonale hypertensie (pulmonale arteriële hypertensie of chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie)
I(ntervention)	Diltiazem of verapamil
C(omparison / Control)	Placebo op patiënten zonder pulmonale hypertensie
O(utcome)	Verergering van pulmonale hypertensie*

* Mortaliteit, ziekenhuisopname en transplantaties ten gevolge van pulmonale hypertensie. Daarnaast afname van zes-minutenlooptest, toename van WHO functionele klasse en verergering van rechterventrikeldysfunctie.

Zoektermen:

PUBMED: (pulmonary arterial hypertension OR chronic thromboembolic pulmonary hypertension) AND (diltiazem OR verapamil)

EMBASE: ('pulmonary hypertension'/mj OR 'chronic thromboembolic pulmonary hypertension'/mj) AND ('diltiazem'/mj OR 'verapamil'/mj)

Studies waarin diltiazem of verapamil uitsluitend werd toegediend aan patiënten die positief reageerden op de vasoreactiviteitstest, zijn niet opgenomen. Bij deze specifieke groep wordt namelijk geen verergering, maar juist een verbetering van pulmonale hypertensie gezien.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn veelal ongecontroleerde studies opgenomen die het effect van diltiazem en verapamil bestudeerden bij patiënten met primaire pulmonale hypertensie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Sitbon O et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. Eur. Respir. J. 1998;12(2):265-270 Prospectief onderzoek	Resultaten: • Deze studie onderzocht of stikstofoxide per inhalatie geschikt is als vasoreactiviteitstest om te voorspellen welke patiënten met primaire pulmonale hypertensie goed reageren op calciumantagonisten. Hiertoe ontvingen 33 patiënten stikstofoxide per inhalatie (10 ppm gedurende 6-10 minuten). Hierna werden de patiënten verplaatst naar de IC waar ze afhankelijk van hun hartslag ieder uur nifedipine 20 mg of diltiazem 60 mg ontvingen gedurende 6-8 uur. Bij een positieve respons of ernstige bijwerkingen werd het onderzoek gestopt. • Een respons was gedefinieerd als >20% afname in gemiddelde pulmonale arteriële druk (PAP) en pulmonale vaatweerstand (PVR). • Er waren 10 patiënten die een positieve respons hadden op stikstofoxide per inhalatie en hiervan hadden 9 patiënten een positieve respons op de calciumantagonist (responders; nifedipine n = 7, diltiazem n = 2). Eén responder op stikstofoxide had geen respons op diltiazem. Geen van de 23 patiënten die geen respons hadden op stikstofoxide per inhalatie, had een respons op calciumantagonisten (non-responders; nifedipine n = 9, diltiazem n = 14). • Bij de responders werden geen bijwerkingen gezien. Bij de non-responders werden de volgende bijwerkingen gezien na toediening van de calciumantagonisten: overlijden (n = 1), shock (n = 1), ernstige systemische hypotensie, waarvoor vochttoediening en

	inotrope ondersteuning nodig was (n = 5), braken (n = 2), misselijkheid (n = 3) en hoofdpijn (n = 2). De mate van ernstige bijwerkingen leidde tot stopzetten van de studie. Opmerkingen auteurs: - Slechts een klein percentage patiënten met primaire pulmonale hypertensie reageert op calciumantagonisten. Bij het screenen met hoge doses calciumantagonisten kunnen ernstige bijwerkingen optreden. Stikstofoxide per inhalatie kan gebruikt worden om responders op calciumantagonisten te identificeren. Opmerkingen KNMP: - Er is niet gerapporteerd hoeveel van de bijwerkingen voorkwamen bij nifedipine en hoeveel bij diltiazem.
Inbar S et al. Effects of adenosine in combination with calcium channel blockers in patients with primary pulmonary hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 1993;21(2):413-418 Prospectief onderzoek	Resultaten: - In deze studie werd onderzocht of de combinatie van adenosine en calciumantagonisten elkaars effect versterkt. Patiënten met primaire pulmonale hypertensie kregen allereerste nifedipine (n = 12) of in geval van tachycardie diltiazem (n = 3) toegediend. Op de hartbewaking kregen patiënten 20 mg nifedipine of 60 mg diltiazem ieder uur totdat de grootst mogelijk getolereerde daling in pulmonale vaatweerstand (PVR) werd bereikt. De maximale dosis nifedipine was 103±24 mg (range 80-160 mg) en diltiazem was 360±49 mg (range 300-420 mg). Daarna werd iedere 6 uur een onderhoudsdosis gegeven. Een uur na de laatste dosis calciumantagonist werd adenosine gestart. Hier zijn alleen de resultaten met de calciumantagonisten weergegeven. - Er waren 10 responders (>20% afname in PVR) en 5 non-responders. Bij de responders nam de pulmonale arteriële druk (PAP) maximaal af van 53±9 naar 44±14 mmHg (p = 0,057). De cardiac index (CI) steeg van 2,8±0,5 naar 3,5±0,8 L/min m⁻² (p = 0,002) en PVR nam af van 8,9±4 naar 5,1±2 WU (p = 0,002). Bij de non-responders was nam de PAP af van 63±13 naar 60±11 mmHg (p = 0,18) en bleef de CI gelijk op 1,8±0,3 L/min m⁻² (p = 1,0). Ook de PVR veranderde niet (van 17,0±1,9 naar 16,9±2,6 WU; p = 1,0). Opmerkingen auteurs: - Bij de non-responders was PH wellicht verder gevorderd, aangezien zij een hogere PVR en PAP hadden. Opmerkingen KNMP: - Er zijn geen bijwerkingen vermeld in deze studie. - Hier werd een andere definitie van responder aangehouden, namelijk alleen een daling in PVR >20%. In veel andere studies moest zowel de PVR als PAP met >20% dalen om als responder geclassificeerd te worden. - Digoxine werd niet gediscussieerd voorafgaand aan de studie en kan een positief effect hebben op pulmonale hypertensie. Er is niet bekend hoeveel patiënten werden behandeld met digoxine.
Rich S et al. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: Guidelines for short-term drug testing. J. Am. Coll. Cardiol. 1991;18(5):1323-1327 Prospectief onderzoek	Resultaten: - In deze studie werd een protocol getest waarmee onderzocht kan worden of patiënten met primaire pulmonale hypertensie een gunstige respons hebben op calciumantagonisten. Patiënten met ernstig rechtszijdig hartfalen (rechter atriumdruk; RAP > 20 mmHg en cardiac output; CO < 2 L/min) werden geëxcludeerd. Patiënten met tachycardie (hartslag ≥100 bpm) kregen diltiazem (n = 5), de overige patiënten werden behandeld met nifedipine (n = 42). - Patiënten kregen ieder uur 20 mg nifedipine of 60 mg diltiazem totdat (1) er geen afname meer in PVR was; (2) de patiënt moest

	stoppen vanwege bijwerkingen; (3) 10 opvolgende doses waren gegeven. Daarna werd de helft van de cumulatieve dosis elke 6-8 uur gedurende 24 uur te geven. • O.b.v. de respons werden patiënten ingedeeld in 4 groepen. 'Pressure responders' hadden een afname van $\geq 20\%$ in PAP en PVR; 'resistance responders' hadden een afname van $\geq 20\%$ in PVR maar een afname $< 20\%$ in PAP; 'non-responders' hadden een afname van $< 20\%$ in PVR en PAP; daarnaast was er een groep die de initiële dosis nifedipine of diltiazem niet verdroeg. • Er waren 15 'pressure responders', met een gemiddelde afname in PAP van $36,2 \pm 8\%$ en in PVR van $50,2 \pm 7\%$ (beide $p < 0,01$). De CO steeg met $22,7 \pm 19\%$. • Bij de 19 'resistance responders' werd een afname in PAP van $10,6 \pm 11\%$ en in PVR van $25,2 \pm 12\%$ gezien (beide $p < 0,05$). De CO nam toe met $19,5\%$ ($p < 0,01$). • Bij de 10 non-responders werd een afname in PVR van $3 \pm 16\%$ gezien en een toename in PAP van $0,4 \pm 12$ (beide n.s.). Ook de CO veranderde niet significant. • Bij de drie patiënten die de initiële dosis niet verdroegen, was dit vanwege systemische hypotensie, dyspneu en misselijkheid. Bij twee patiënten moest calciumchloride worden toegediend om de effecten van de calciumantagonisten te couperen. De hypotensie ging gepaard met een toename in RAP en afname in CO, wat duidt op negatieve inotroop effect van de calciumantagonisten. • Bij beide groepen responders werden geen bijwerkingen gezien. Opmerkingen auteurs: • Bij non-responders en patiënten die de initiële dosis niet verdroegen, wat waarschijnlijk sprake van gevorderde ziekte. • De auteurs bevelen aan om bij toedienen van calciumantagonisten de hemodynamische parameters te monitoren en de calciumantagonisten alleen toe te passen bij patiënten met een afname in PVR en PAP. Opmerkingen KNMP: • Alle patiënten ontvingen ook digoxine, wat eventuele negatieve inotrope effecten van de calciumantagonisten kan couperen. • Het is niet bekend in welke groep de patiënten met diltiazem zaten.
Rich S et al. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: Evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. Circulation 1987;76(1):135-141 Prospectief onderzoek	Resultaten: • In deze studie werd onderzocht of hoge doseringen calciumantagonisten een grotere afname in pulmonale druk teweeg zouden brengen. Bij responders werd de therapie een jaar voortgezet om de lange termijn effecten te beoordelen. • Patiënten ($n = 13$) kregen op de hartbewaking ieder uur 20 mg nifedipine of 60 mg diltiazem totdat (1) er een 'break' was; (2) de patiënt moest stoppen vanwege bijwerkingen. Een 'break' was een afname in PVR van $\geq 50\%$ en een afname in PAP van $\geq 33\%$. Zo nodig werd er geswitcht van diltiazem naar nifedipine. De cumulatieve dosis werd vervolgens elke 6-8 toegediend bij de responders ($n = 8$). Bij de non-responders ($n = 5$) waren er 4 patiënten die moesten stoppen vanwege gastro-intestinale bijwerkingen en 1 patiënt omdat de systolische bloeddruk onder de 90 mmHg zakte. • De responders hadden een afname in PAP van 48% t.o.v. 5% bij de non-responders en afname in PVR van 60% t.o.v. 12% (beide $p < 0,01$). De afname in systolische bloeddruk was groter in de groep van non-responders dan bij responders (22% vs. 12%, $p < 0,05$). • Bij 5 van de 8 responders werd de behandeling gedurende een jaar voortgezet. Hiervan gingen 3 patiënten van functionele klasse III

	naar functionele klasse I. Een patiënt ging van III naar II en de overige patiënt van II naar I. Bij de 4 patiënten die hoge doseringen calciumantagonisten bleven gebruiken, bleven de gunstige effecten op PAP en PVR ook na een jaar nog zichtbaar. Opmerkingen auteurs: • Mogelijk wordt bij de responders het negatieve inotroop effect teniet gedaan door de grote afname in PAP. Daarnaast ontvingen alle patiënten digoxine, wat mogelijk het negatieve inotroop effect van de calciumantagonisten vermindert. Opmerkingen KNMP: • Het is niet bekend hoeveel patiënten met diltiazem behandeld werden. Er zijn 2 responders gedurende lange termijn behandeld met diltiazem.
Packer M et al. Adverse hemodynamic and clinical effects of calcium channel blockade in pulmonary hypertension secondary to obliterative pulmonary vascular disease. J. Am. Coll. Cardiol. 1984;4(5):890-901 Prospectief onderzoek	Resultaten: • In deze studie werden 12 patiënten gedurende 3 dagen behandeld met iedere dag een andere vasodilator: verapamil, nifedipine en hydralazine. Er waren 8 patiënten met primaire pulmonale hypertensie, 1 met trombo-embolische events, 2 met systemische lupus erythematoses en 1 met een aangeboren defect in het septum, dat op de leeftijd van 7 jaar was gecorrigeerd. • Hydralazine werd gegeven als 20 mg i.v., nifedipine als 20 mg oraal. Verapamil werd initieel aan 3 patiënten gegeven als 120 mg oraal gevolgd door 4x daags 120 mg. Vanwege bijwerkingen werd dit aangepast naar 5 mg i.v. eventueel gevolgd door 5 mg i.v. na 10 minuten. 1 patiënt die startte met oraal verapamil ontwikkelde hierop ernstige bijwerkingen en is daarna gestopt met het onderzoek. • Hemodynamica werden bepaald tijdens rust, en voor 3 patiënten na verapamil ook tijdens inspanning. Vijf patiënten ontvingen lange termijn behandeling, 3 met nifedipine, 1 met verapamil en 1 met nifedipine/hydralazine. Hieronder zijn alleen de resultaten voor verapamil weergegeven. • Resultaten in rust (n = 11): PVR nam significant af verapamil ($p < 0,05$). De CI daalde van 2,05 naar 1,8 L/min m^{-2} ($p < 0,05$), en de hartslag nam af in 6 van de 11 patiënten met verapamil (n.s.). PAP nam significant af ($-16,0 \pm 4,3$ mmHg) maar dit resulteerde ook in een significante toename in rechter atriale druk ($6,2 \pm 0,8$ mmHg). Ook de 'stroke work index' nam significant af. • Verapamil bij inspanning resulteerde bij de drie patiënten niet in langere inspanningsduur en maximaal zuurstofverbruik (geen statistische toetsen). • Geen van de patiënten bemerkte symptomatische vooruitgang op de vasodilatoren. Zes van de 11 patiënten hadden bijwerkingen op verapamil, waarvan dyspneu en hypoxie in 2 patiënten waarvoor zuurstof, pijn op de borst, dyspneu en hypotensie in 1 patiënt, 'junctional rhythm' met een afname in CI in 1 patiënt. In de andere 2 patiënten trad cardiogene shock met ernstige dyspneu, hypotensie, bewustzijnsverlies en hartstilstand plaats. Deze patiënten werden behandeld met vasopressoren, calciumchloride en zuurstof. • Langetermijn behandeling met verapamil in 1 patiënt resulteerde in eerste instantie in verbeterde inspanningscapaciteit, maar na 11 maanden behandeling nam de CI significant af en de rechter atriale druk juist toe. Na stoppen met verapamil herstelde deze waarden. Opmerkingen auteurs: • De patiënten die voordeel hebben van behandeling met verapamil dienen zorgvuldig geselecteerd te worden en zijn waarschijnlijk patiënten met minder ver gevorderde rechter ventrikel dysfunctie.

	• Ernstige bijwerkingen kunnen optreden vanwege de negatief inotrope werking van verapamil en nifedipine op de rechter ventrikel.
Packer M et al. Detrimental effects of verapamil in patients with primary pulmonary hypertension. Br Heart J 1984;52:106-11 Prospectief onderzoek	Resultaten: • Zes patiënten met primaire pulmonale hypertensie ontvingen twee intraveneuze doses verapamil 5 mg met 10 minuten tussenpauze. Hemodynamische parameters werden iedere 5 minuten bepaald gedurende een half uur. Een andere patiënt ontving een 120 mg verapamil oraal, waarna hemodynamische parameters elk half uur gedurende 3 uur werden bepaald. Deze patiënt werd vervolgens gedurende 3 maanden met oraal verapamil 120 mg 4x per dag behandeld. Deze patiënt ontving geen andere medicatie gedurende deze periode. • De gemiddelde PAP bij de 7 patiënten nam af van $63,3 \pm 27,4$ naar $46,1 \pm 12,4$ mmHg ($p < 0,05$). Ook de PVR nam af van 1344 ± 1054 naar 1078 ± 842 dyn s cm^{-5} ($p < 0,025$). De RAP nam echter toe van $11,4 \pm 5,7$ naar $17,1 \pm 7,8$ mmHg ($p < 0,01$). Voor de cardiac index werd geen significant verschil gezien. Wel nam de rechter ventriculaire slagkracht index (right ventricular stroke work index) significant af van 16,3 naar 9,5 g m/m^2 ($p < 0,01$). • Drie patiënten hadden significante bijwerkingen. Een patiënt had ernstige dyspneu, waarvoor zuurstof toegediend werd. Een andere patiënt ervaaarde dyspneu en pijn op de borst, met een daling in arteriële bloeddruk naar 50 mmHg. De derde patiënt had een daling in cardiac index en right ventricular stroke work index, gepaard met hypotensie, verlies van bewustzijn en hartstilstand. Deze patiënt moest worden behandeld met hartmassage en i.v. noradrenaline en calciumchloride. • De patiënt die langere tijd werd behandeld had ook na 3 maanden nog een daling in PVR en PAP. De RAP was gestegen, maar de CI vrijwel gelijk gebleven. 48 uur na stoppen van verapamil, waren de waarden weer terug op baseline. De patiënt merkte gedurende de behandeling verbetering in dyspneu en vermoeidheid, maar er werd wel milde progressie van de ziekte gezien. Opmerkingen auteurs: • De auteurs ontraadden behandeling met verapamil bij patiënten met primaire pulmonaire hypertensie. De negatieve inotrope effecten zorgden bij deze patiënten met beperkte rechterventrikelfunctie voor een verminderde slagkracht van het rechter ventrikel.
Crevey BJ et al. Hemodynamic and gas exchange effect of intravenous diltiazem in patients with pulmonary hypertension. Am J Cardiol. 1982;49(3):578-583 Prospectief onderzoek	Resultaten: • In dit onderzoek is bij 4 vrouwen met primaire pulmonale hypertensie en 1 vrouw met chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie in rust en na inspanning (liggend fietsen) een bepaling gedaan van de hemodynamische parameters en gasuitwisseling gedaan. Drie patiënten zaten in NYHA klasse III en twee in klasse IV. • Vervolgens is een bolus diltiazem van 0,25 mg/kg lich.gewicht toegediend, gevolgd door een infuus van 1,4 $\mu\text{g/kg}$ lich.gewicht per minuut gedurende 15 minuten. Vervolgens zijn wederom hemodynamische parameters en gasuitwisseling in rust en na inspanning bepaald. • De PAP was met inspanning 42% hoger dan in rust. Met diltiazem daalde de PAP in rust met 11% t.o.v. baseline ($p < 0,01$). De stijging tijdens inspanning met diltiazem was 31% (ns). PAP tijdens inspanning was voor 4 patiënten bekend. • De CO nam 56% toe tijdens inspanning. Diltiazem had geen significant effect in rust of tijdens inspanning. CO tijdens inspanning kon voor 3 patiënten worden bepaald.

	- De PVR tijdens inspanning was 6% lager dan in rust. Diltiazem had in rust geen significante invloed op de PVR, maar tijdens inspanning verlaagde diltiazem de PVR met 21% ($p < 0,01$). Opmerkingen auteurs: - Er is een beperkte, maar significante verbetering in hemodynamische parameters gezien in deze patiënten met ernstige pulmonale hypertensie. Opmerkingen KNMP: - De totale dosis diltiazem was 0,271 mg/kg lichaamsgewicht i.v. Voor een patiënt van 80 kg komt dit neer op 21,68 mg. Deze dosering is in vergelijking met de overige onderzoeken vrij laag.
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (European Heart Journal (2022) 43, 3618–3731)	6.3.3.1. Calcium channel blockers Patients with PAH who respond favourably to acute vasoreactivity testing (Figure 8) may respond favourably to treatment with CCBs. 129,146 Less than 10% of patients with IPAH, HPAH, or DPAH are responders, while an acute vasodilator response does not predict a favourable long-term response to CCBs in patients with other forms of PAH.129,146,378 The CCBs that have predominantly been used in PAH are nifedipine, diltiazem, and amlodipine.129,146 Amlodipine and felodipine are increasingly being used in clinical practice due to their long half-life and good tolerability. The daily doses that have shown efficacy in PAH are relatively high and they must be reached progressively (Table 19). The most common adverse events are systemic hypotension and peripheral oedema. Patients who meet the criteria for a positive acute vasodilator response and treated with CCBs should be closely followed for safety and efficacy, with a complete reassessment after 3–6 months of therapy, including RHC. Additional acute vasoreactivity testing should be performed at re-evaluation to detect persistent vasodilator response, supporting possible increases in CCB dosage. Patients with a satisfactory chronic response present with WHO-FC I/II and marked haemodynamic improvement (ideally, mPAP <30 mmHg and PVR <4 WU) while on CCB therapy. In the absence of a satisfactory response, additional PAH therapy should be instituted. In some cases, a combination of CCBs with approved PAH drugs is required because of clinical deterioration with CCB withdrawal attempts. Patients who have not undergone a vasoreactivity study or those with a negative test should not be started on CCBs because of potentially severe side effects (e.g. severe hypotension, syncope, and RV failure), unless prescribed at standard doses for other indications.379

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Isoptin SR 120 (MGA) (30-05-2022)	Geen relevante informatie.
SPC Diltiazem HCl Aurobindo 60 mg (15-03-2017)*	4.3 Contra-indicaties Linkerventrikelfalen met pulmonale stuwung.

* Vergelijkbare informatie in Diltiazem HCl Retard Mylan (15-06-2021)

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	04-04-2023

