

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diltiazem Retard EG 200 mg harde capsules met verlengde afgifte
Diltiazem Retard EG 300 mg harde capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule van 200 mg bevat 200 mg van het werkzame bestanddeel diltiazemhydrochloride.
Elke capsule van 300 mg bevat 300 mg van het werkzame bestanddeel diltiazemhydrochloride.

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met verlengde afgifte.

Diltiazem Retard EG 200 mg harde capsules (formaat '1') hebben een opaak wit capsulehoofdje en lichaam en bevatten een combinatie van witte tot gebroken witte pellets (granulaat).

Diltiazem Retard EG 300 mg harde capsules (formaat '0') hebben een opaak groen capsulehoofdje en een opaak wit capsulelichaam en bevatten een combinatie van witte tot gebroken witte pellets (granulaat).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Stabiele angina pectoris.
Milde tot matige hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De startdosering is één capsule van 200 mg per dag. Deze dosering mag verhoogd worden naar één capsule van 300 mg per dag afhankelijk van de klinische respons.

Ouderen en patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie

De startdosering is één capsule van 200 mg per dag.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Diltiazem Retard EG bij kinderen is niet vastgesteld. Het gebruik van diltiazem is niet aangeraden bij kinderen.

Wijze van toediening

De capsules kunnen op gelijk welk moment van de dag worden ingenomen, maar steeds op ongeveer hetzelfde tijdstip, bij voorkeur vóór of tijdens een maaltijd. De capsules niet kauwen, maar in hun geheel met een weinig vloeistof doorslikken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Sicksinussyndroom, behalve bij een functionerende ventriculaire pacemaker.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, behalve bij de aanwezigheid van een functionerende ventriculaire pacemaker.
- Ernstige bradycardie (minder dan 40 slagen/min).
- Linkerventrikelfalen met pulmonale congestie.
- Systolische hypotensie van om het even welke oorsprong (< 90 mmHg).
- Myocardinfarct met complicaties (bijv.: bradycardie, hypotensie, congestieve hartinsufficiëntie, verminderde linkerventrikelfunctie).
- Combinatie met een dantroleeninfusie (zie rubriek 4.5).
- Combinatie met ivabradine (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdig gebruik van lomitapide (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nauwkeurige observatie is noodzakelijk bij patiënten met een verminderde linkerventrikelfunctie, bradycardie (risico van exacerbatie) of met een eerstegraads atrioventriculair blok, vastgesteld op het electrocardiogram (risico van exacerbatie en zelden van 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.

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).

De 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 een nauwgezette observatie, vooral van de hartslag, moet plaatsvinden aan het begin van de behandeling.

Voorafgaand aan een algemene anesthesie dient de anesthesist geïnformeerd te worden over de lopende diltiazembehandeling. De negatieve effecten van anesthesie op de cardiale contractiliteit, geleidingstijd en hartslag, alsook de vasculaire dilatatie geassocieerd met anesthetica, kunnen door calciumantagonisten versterkt worden.

Calciumantagonisten zoals diltiazem kunnen gepaard gaan met stemmingswisselingen, inclusief depressie.

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

Zoals andere calciumantagonisten heeft diltiazem een remmend effect op de peristaltiek. Daarom dient diltiazem met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die mogelijk een darmobstructie ontwikkelen. Overblijfselen van capsules met gereguleerde afgifte kunnen in de ontlasting terechtkomen. Deze bevinding heeft echter geen klinische relevantie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn

- *Dantroleen (infusie)*: Letale ventriculaire fibrillatie wordt regelmatig geobserveerd 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).
- *Ivabradine*: Zowel diltiazem als ivabradine zijn hartslagverlagende stoffen. Gelijktijdig gebruik met ivabradine is gecontra-indiceerd wegens het extra hartslagvertragende effect van diltiazem samen met ivabradine. Diltiazem verhoogt de blootstelling aan ivabradine (2 tot 3 maal

verhoging in AUC) via CYP3A4 inhibitie. Dit kan leiden tot een verergering van de vermindering in hartslag van de patiënt (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).

Geneesmiddelen waarbij voorzichtigheid geboden is

- *Lithium*: Het gelijktijdige gebruik van diltiazem en lithium wordt geassocieerd met het risico op een verhoogde door lithium geïnduceerde neurotoxiciteit.
- *Nitraatderivaten*: Gelijktijdig gebruik van diltiazem en nitraatderivaten kan leiden tot een toename van hypotensieve effecten en zwakte (additieve vasodilaterende effecten). Bij alle patiënten die worden behandeld met calciumantagonisten, mogen nitraatderivaten alleen worden voorgeschreven met een geleidelijke toename van de dosering.
- *Theofylline*: De circulerende theofyllinespiegels zijn gestegen.
- *Alfa-antagonisten*: Verhoogde antihypertensieve effecten. Gelijktijdig gebruik met alfa-antagonisten kan hypotensie induceren of versterken. Het gelijktijdige gebruik van diltiazem en een alfa-antagonist mag enkel overwogen worden 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. Digoxinebloedspiegels kunnen verhoogd zijn tijdens gelijktijdig gebruik van diltiazem door een mogelijke afname van de (extra) renale klaring. Het is daarom aanbevolen digoxine te meten bij het opstarten, aanpassen of stopzetten van de behandeling met diltiazem.
- *Bètablokkers*: Hartritmestoornissen (geprononceerde bradycardie, sinusarrest), sinoatriale en atrioventriculaire geleidingsstoornissen en hartfalen (synergetisch effect) kunnen optreden. Diltiazem mag enkel gecombineerd worden met bètablokkers onder nauwkeurige klinische controle en ecg-bewaking, vooral aan het begin van de behandeling.
- *Andere antiaritmica*: Aangezien diltiazem antiaritmische eigenschappen heeft, wordt gelijktijdig gebruik ervan met andere antiaritmica (kinidine, disopyramide, lidocaïne en derivaten) niet aanbevolen (additief risico op een toename van cardiale bijwerkingen). Diltiazem mag dus enkel gelijktijdig met andere antiaritmica gebruikt worden onder nauwkeurige klinische controle en ecg-bewaking.
- *Carbamazepine*: De circulerende carbamazepinespiegels zijn gestegen. De plasmaspiegels van carbamazepine moeten bepaald worden en de dosis moet indien nodig aangepast worden.
- *Rifampicine*: Bij patiënten die rifampicine in combinatie met diltiazem innemen, kunnen de diltiazemspiegels verlaagd zijn. (De diltiazemspiegels kunnen verhogen indien de gelijktijdige toediening van rifampicine wordt gestaakt). De patiënt dient nauwkeurig in de gaten te worden gehouden bij het starten of beëindigen van de behandeling met rifampicine.
- *H₂-antagonisten (cimetidine, famotidine, nizatidine en ranitidine)*: In het plasma worden verhoogde diltiazemspiegels waargenomen bij patiënten die H₂-antagonisten innemen in combinatie met diltiazem. 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. Mogelijk dient de dagelijkse dosering van diltiazem te worden aangepast.
- *Ciclosporine*: De circulerende ciclosporinespiegels zijn gestegen. Bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine dient de dosering van ciclosporine te worden verlaagd, moeten de ciclosporinespiegels worden bepaald en de nierfunctie gecontroleerd. De dosis dient te worden aangepast tijdens de combinatietherapie en na het staken ervan.
- *Fenytoïne*: Bij gelijktijdige toediening met fenytoïne, kan diltiazem de plasmaconcentratie van fenytoïne verhogen. Het wordt aanbevolen om de fenytoïne plasmaconcentraties te controleren.
- *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.
- *Anesthetica*: 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).

Algemene informatie waarmee rekening moet worden gehouden

- Wegens de mogelijke additieve effecten, dient de titratie zorgvuldig en voorzichtig te worden uitgevoerd bij patiënten die diltiazem krijgen in combinatie met andere geneesmiddelen die de cardiale contractiliteit en/of conductie beïnvloeden.
- Diltiazem wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Een matige verhoging (niet meer dan 2 keer) van de plasmaspiegels van diltiazem werd gerapporteerd in gevallen van gelijktijdige toediening met een sterkere CYP3A4-remmer (zoals indinavir, ritonavir, nelfinavir, clarithromycine, itraconazole, ketoconazole, nefazodon en voriconazole).
- Ook gelijktijdig gebruik met pompelmoessap kan resulteren in een verhoogde diltiazem bloedspiegel (1,2 maal) door remming van CYP3A4. Pompelmoessap is een matige remmer van CYP3A4 bij consumptie van niet meer dan 3 glazen pompelmoessap per dag. Pompelmoessap moet vermeden worden bij een vermoeden van interactie.
- Diltiazem is tevens een CYP3A4-isoform-remmer. Gelijktijdige toediening met andere CYP3A4-substraten kan resulteren in een verhoging van de plasmaconcentratie van elk van de toegediende geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening van diltiazem met een CYP3A4-induceerder (zoals Sint-Janskruid) kan resulteren in een verlaging van de plasmaspiegels van diltiazem.
- *Benzodiazepinen (midazolam, triazolam)*: Diltiazem verhoogt de plasmaconcentraties van midazolam en triazolam significant en verlengt de halfwaardetijden ervan. Voorzichtigheid is geboden wanneer kortwerkende benzodiazepinen die gemetaboliseerd worden via de CYP3A4-weg, worden voorgeschreven aan patiënten die diltiazem innemen.
- *Corticosteroiden (methylprednisolon)*: Remming van het metabolisme van methylprednisolon (CYP3A4) en remming van P-glycoproteïne. De patiënt dient in de gaten te worden gehouden bij het starten van een behandeling met methylprednisolon. Mogelijk dient de dosering van methylprednisolon te worden aangepast.
- *Statinen*: Diltiazem is een CYP3A4-remmer en verhoogt de AUC van bepaalde statinen significant. Het risico op myopathie en rbdomyolyse kan toegenomen zijn door gelijktijdige toediening van diltiazem en statinen gemetaboliseerd door CYP3A4. Indien mogelijk, dient een statine te worden gebruikt die niet via CYP3A4 gemetaboliseerd wordt. Wanneer dit niet mogelijk is, is een nauwkeurige controle op tekenen en symptomen van een mogelijke statinetoxiciteit vereist.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van diltiazem bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek (ratten, muizen, konijnen) is reproductietoxiciteit gebleken. Het gebruik van Diltiazem Retard EG wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Diltiazem wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Tijdens het gebruik van dit geneesmiddel dient borstvoeding te worden vermeden. Als het gebruik van diltiazem wordt beschouwd als medisch noodzakelijk, dient een alternatieve methode voor het voeden van het kind 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), kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen worden beïnvloed. Er werden echter geen studies uitgevoerd.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen optreden in de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/ Orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>					• Trombocytopenie
<i>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</i>					• Hyperglycemie
<i>Psychische stoornissen</i>			• Zenuwachtigheid • Slapeloosheid		• Humeur- schommelingen (inclusief depressie)
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>		• Duizeligheid • Hoofdpijn	• Syncope		• Extrapiramidaal syndroom
<i>Hartaandoeningen</i>		• Atrioventriculair blok (1 ^{ste} , 2 ^{de} of 3 ^{de} graad; bundeltakblok kan optreden) • Palpitaties	• Bradycardie		• Sinoatriaal blok • Congestief hartfalen • Sinusstilstand • Hartstilstand (asystole)
<i>Bloedvat- aandoeningen</i>		• Blozen	• Orthostatische hypotensie		• Vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis)
<i>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</i>		• Constipatie • Dyspepsie • Maagpijn • Misselijkheid	• Braken • Diarree	• Droge mond	• Hyperplasie van de gingiva
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			• Verhoogde leverenzymen (AST, ALT, LDH, ALP)		• Hepatitis
<i>Huid- en onderhuid- aandoeningen</i>		• Erytheem		• Urticaria	• Fotosensibiliteit (inclusief lichenoïde keratose op aan de zon blootgestelde huid) • Angioneurotisch oedeem • Huiduitslag • Erythema multiforme (inclusief Stevens- johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse) • Zweten • Exfoliatieve dermatitis • Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose • Occasioneel schilferig erytheem met of zonder koorts • Lupusachtig syndroom
<i>Voortplantings- stelsel- en</i>					• Gynaecomastie

<i>borstaandoeningen</i>					
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	• Perifeer oedeem	• Malaise • Asthenie/ vermoeidheid			

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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

De klinische effecten van acute overdosering kunnen ernstige hypotensie met mogelijk collaps en acuut nierletsel, sinusbradycardie met of zonder isoritmische dissociatie, sinusstilstand, atrioventriculaire geleidingsstoornissen en hartstilstand zijn.

Behandeling dient in een ziekenhuis plaats te vinden: maagspoeling en/of osmotische diurese. Geleidingsstoornissen kunnen verholpen worden door tijdelijke cardiale stimulatie (pacing).

Voorgestelde corrigerende behandelingen: atropine, vasopressoren, inotrope middelen, glucagon en calciumgluconaatinfusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Diltiazem verwijdt de bloedvaten en verbetert de arteriële compliantie. Deze vaatverwijding bij hypertensieve patiënten leidt tot een verlaging van de bloeddruk als gevolg van een verminderde perifere weerstand zonder het veroorzaken van reflaxtachycardie. Een lichte vertraging van de hartslag werd echter waargenomen. De doorbloeding van de inwendige organen en in het bijzonder de nieren, evenals de coronaire circulatie wordt gehandhaafd of verhoogd.

Een licht natriumverlagend effect werd waargenomen na acute toediening. Tijdens langdurige behandeling met diltiazem is er geen stimulatie van het renineangiotensinealdosteronsysteem (RAAS). Tevens veroorzaakt diltiazem geen water- en zoutretentie zoals blijkt uit het uitblijven 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 weinig effect op het hartminuutvolume. Diltiazem heeft een gering negatief inotropoep effect en is gecontra-indiceerd bij sick sinus syndroom. Het vertraagt de atrioventriculaire geleiding. Diltiazem heeft geen invloed op de geleiding in de bundel van His.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

De maximale plasmaspiegels worden ongeveer 3-4 uur na orale inname bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 40%, voornamelijk als gevolg van een uitgebreid first-pass effect. Na herhaalde toediening is de kinetiek van diltiazem niet-lineair en een toename van de biologische beschikbaarheid werd gerapporteerd. De steady-state wordt bereikt na ongeveer 3 dagen.

Bij inname van diltiazem met voedsel werden geen klinisch relevante wijzigingen waargenomen.

Distributie

Diltiazem wordt voor ongeveer 80-85% aan plasma-eiwitten gebonden. Het distributievolume is ongeveer 5,3 l/kg.

Biotransformatie

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

Eliminatie

De klaring bedraagt ongeveer 12 ml/min/kg. Diltiazem en zijn metabolieten zijn moeilijk dialyseerbaar. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 4-8 uur.

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

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

Bijzondere patiëntengroepen

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

Er werd aangetoond dat verschillende eenmaal daagse formuleringen een ander farmacokinetisch profiel vertonen voor diltiazem. Daarom mag Diltiazem Retard EG niet vervangen worden door andere vormen van diltiazem.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K30
Ethylcellulose (E462)
Talk
Stearinezuur

Capsuleomhulsel 200 mg

Titaandioxide (E171)
Gelatine

Capsuleomhulsel 300 mg

Titaandioxide (E171)
Chinolinegeel (E104)
Indigotine (E132)

Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen met 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 harde capsules met verlengde afgifte (200 mg of 300 mg).

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Diltiazem Retard EG 200 mg harde capsules met verlengde afgifte: BE437735
Diltiazem Retard EG 300 mg harde capsules met verlengde afgifte: BE437744

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 mei 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2024