

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diltiazem HCl Sandoz retard 200 mg, capsules met verlengde afgifte, hard  
Diltiazem HCl Sandoz retard 300 mg, capsules met verlengde afgifte, hard

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke capsule met verlengde afgifte, hard, bevat 200 mg diltiazemhydrochloride.  
Elke capsule met verlengde afgifte, hard, bevat 300 mg diltiazemhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Capsules met verlengde afgifte, hard.

Diltiazem HCl Sandoz retard 200 mg, capsules met verlengde afgifte, hard:  
Ondoorzichtige capsules met een witte body en een witte cap. De capsules bevatten witte tot gebroken witte korrels.

Diltiazem HCl Sandoz retard 300 mg, capsules met verlengde afgifte, hard:  
Ondoorzichtige capsules met een witte body en een groene cap. De capsules bevatten witte tot gebroken witte korrels.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Lichte tot matige hypertensie en angina pectoris.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Diltiazem HCl Sandoz retard is een capsule met verlengde afgifte voor eenmaal daagse toediening.

#### *Volwassenen*

1 capsule Diltiazem HCl Sandoz retard 200 mg per dag. Deze dosering mag verhoogd worden naar 1 capsule Diltiazem HCl Sandoz retard 300 mg per dag of 2 capsules Diltiazem HCl Sandoz retard 200 mg per dag (400 mg). Een hogere dosis van 1 capsule Diltiazem HCl Sandoz retard 300 mg met 1 capsule Diltiazem HCl Sandoz retard 200 mg (totaal 500 mg) kan in bepaalde gevallen op geleide van de klinische respons worden overwogen.

*Ouderen en patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie*

De hartslag moet worden bewaakt en als deze beneden 50 slagen per minuut komt, mag de dosis niet worden verhoogd. De plasmaconcentratie van diltiazem kan in deze patiëntengroep verhoogd zijn. Diltiazem HCl Sandoz retard capsules moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.4).

De aanvangsdosering bedraagt 1 capsule met 200 mg per dag. Deze dosering mag verhoogd worden naar 1 capsule met 300 mg per dag op geleide van de klinische respons.

Zorgvuldige titratie van de dosering moet indien nodig worden overwogen, omdat de individuele respons van de patiënt kan verschillen.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van diltiazem bij kinderen zijn niet vastgesteld. Daarom wordt Diltiazem HCl Sandoz retard niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

#### Wijze van toediening

Er mag niet op de capsules worden gekauwd; ze moeten heel ingenomen worden met wat water, bij voorkeur voor of tijdens de maaltijd. De capsule kan op elk moment van de dag worden ingenomen, maar dient elke dag op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen.

### **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 een functionerende ventriculaire pacemaker.
- Tweedegraads of derdegraads AV blok, behalve bij een functionerende ventriculaire pacemaker.
- Ernstige bradycardie (minder dan 40 slagen per minuut).
- Linkerventrikelfalen met pulmonaire stuwning.
- Gelijktijdig gebruik met dantroleen infusie (zie rubriek 4.5).
- In 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 (gevaar van exacerbatie) of met een eerstegraads atrioventriculair blok, vastgesteld op het electrocardiogram (gevaar 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.

Plasmaconcentraties van diltiazem kunnen verhoogd zijn bij ouderen en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. De contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen dienen nauwkeurig in acht genomen te worden en nauwkeurige bewaking, 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 diltiazembehandeling. De negatieve effecten van anaesthetica op de cardiale contractiliteit, geleidingstijd en hartfrequentie, alsook de vasculaire dilatatie geassocieerd met anaesthetica, 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.

Bij patiënten met latente of manifeste diabetes is zorgvuldige controle nodig vanwege een mogelijke stijging van bloedsuiker.

Het gebruik van diltiazem kan resulteren in brochospasmen, waaronder verergering van astma, met name bij patiënten met bestaande bronchiale hyperreactiviteit. Ook na dosis verhoging kunnen brochospasmen optreden. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en klachten van verslechtering van de longfunctie tijdens de behandeling met diltiazem.

*300 mg:*

Diltiazem HCl bevat natrium.

Dit middel 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**

### *Geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn*

#### Dantroleen (infusie)

Letale ventriculaire fibrillatie wordt regelmatig gezien 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 doordat diltiazem het hartslag verlagende effect van ivabradine vergroot (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

Risico op verhoging van door lithium geïnduceerde neurotoxiciteit.

### Nitraatderivaten

Toename van hypotensieve effecten en zwakte (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.

### 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 bewaking 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 en ECG-bewaking, 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 en ECG-bewaking.

### Carbamazepine

Verhoging van de carbamazepinespiegels treedt op. Het wordt aanbevolen om de carbamazepinespiegels in het plasma te bepalen en indien nodig de dosis aan te passen.

### Rifampicine

Risico op verlaagde diltiazemspiegels na de start van een behandeling met rifampicine. (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 een behandeling met rifampicine.

### H<sub>2</sub>-antagonisten (cimetidine, ranitidine)

Verhoogde diltiazemspiegels in het plasma. Patiënten die al behandeld worden met diltiazem, dienen nauwkeurig in de gaten te worden gehouden bij het starten en beëindigen van een behandeling met H<sub>2</sub>-antagonisten. Het kan noodzakelijk zijn om de dagelijkse dosering van diltiazem aan te passen.

### Ciclosporine

Verhoging van de ciclosporinespiegels. Bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine wordt aangeraden de dosering van ciclosporine te verlagen, de nierfunctie te controleren, ciclosporinespiegels te bepalen. 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.

### mTOR (mechanistisch target van rapamycine) remmers

Na gelijktijdig oraal gebruik van 10 mg oplossing sirolimus en 120 mg diltiazem, was de sirolimus C<sub>max</sub> en AUC (CYP3A4 substraat) respectievelijk 1,4 en 1,6 keer verhoogd. Diltiazem kan de bloedspiegels van everolimus verhogen door remming van het CYP3A4 metabolisme of door transport van everolimus van de intestinale cellen via P-glycoproteïne. Een dosis vermindering van mTOR remmers, zoals sirolimus, temsirolimus of everolimus, kan nodig zijn bij gelijktijdig gebruik met diltiazem.

### Algemene informatie waar rekening mee gehouden dient 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 matige verhoging (minder dan 2 keer) van de diltiazemspiegels in het plasma in gevallen van gelijktijdige toediening met een sterkere CYP3A4-remmer is gerapporteerd.

### Ticagrelor

Gelijktijdig gebruik van diltiazem met ticagrelor verhoogde de C<sub>max</sub> van ticagrelor met 69% en de AUC met een factor 2,7. De C<sub>max</sub> van de actieve metaboliet nam af met 38% en de AUC bleef onveranderd. Ticagrelor kan gelijktijdig met diltiazem toegediend worden.

### Cilostazol

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.

### Grapefruitsap

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 halfwaardetijd van deze middelen. Voorzichtigheid is geboden als kortwerkende benzodiazepinen die gemetaboliseerd worden via de 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 stijgt bij gelijktijdig gebruik van diltiazem en statinen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (zoals atorvastatine, fluvastatine en simvastatine). Een dosisaanpassing van de statine kan nodig zijn (zie de productinformatie van de betreffende statine). Indien mogelijk dient samen met diltiazem een statine te worden gebruikt die niet door CYP3A4 gemetaboliseerd wordt (zoals pravastatine), anders is nauwkeurige controle op tekenen van een mogelijke statinetoxiciteit een vereiste.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van diltiazem bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren (ratten, muizen, konijnen) is reproductietoxiciteit gebleken. Gebruik van Diltiazem HCl Sandoz retard wordt daarom niet aangeraden bij zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen doeltreffende anticonceptie gebruiken.

#### 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 als medisch noodzakelijk wordt beschouwd, moet worden overgegaan op een alternatieve methode voor het voeden van het kind.

### **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**

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>					Trombocytopenie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>					Hyperglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>			Nervositeit, slapeloosheid		Stemmingswisselingen (waaronder depressie)
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Hoofdpijn, duizeligheid			Extrapiramidaal syndroom
<b>Hartaandoeningen</b>		Atrioventriculair blok (kan eerste-, tweede- of derdegraads zijn; bundeltakblok kan voorkomen), palpitaties	Bradycardie		Sinoatriaal blok, congestief hartfalen, sinusstilstand, hartstilstand (asystole).
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Blozen	Orthostatische hypotensie		Vasculitis (waaronder leukocytoclastische vasculitis)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>					Bronchospasme (inclusief astma verergering)
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		Obstipatie, dyspepsie, maagpijn, misselijkheid	Braken, diarree	Droge mond	Hyperplasie van het tandvlees
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Verhoogde hoeveelheid leverenzymen (AST, ALT,		Hepatitis

			LDH, ALP-stijging)		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Erytheem		Urticaria	Lichtgevoeligheid (waaronder lichenoïde keratose bij blootstelling van de huid aan de zon), angioneurotisch oedeem, uitslag, erythema multiforme (waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse), zweten, exfoliatieve dermatitis, acuut gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, soms schilferig erytheem met of zonder koorts, lupus-achtig syndroom
<b>Voortplantingsstelsel - en borstaandoeningen</b>					Gynecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Perifeer oedeem	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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**



#### Symptomen:

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

#### Behandeling:

Behandeling dient in de kliniek plaats te vinden: maagspoeling en/of osmotische diurese. Geleidingsstoornissen kunnen verholpen worden door tijdelijke cardiale stimulatie (pacing). Voorgestelde antidota: atropine, vasopressoren, inotrope middelen, glucagon, calciumgluconaat infusie.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Calciumkanaalblockers, selectieve kanaalblockers met direct cardiaal effect, benzothiazepine-derivaten. ATC-code: C08DB01.

Calciumantagonist, antianginosum en antihypertensivum.

#### Werkingsmechanisme

Diltiazem remt het transport van calciumionen naar de langzame kanalen van de gladde spiercellen en myocardiale spiervezels op een voltage-afhankelijke manier. Door dit mechanisme vermindert diltiazem de concentratie van intracellulair calcium in de nabijheid van contractieproteïnen.

#### Bij dieren

Diltiazem verhoogt de coronaire bloedstroom zonder dat er een coronair fenomeen ontstaat waarbij er geen aanpassing van de circulatie plaatsvindt (coronair steal fenomeen). Dit werkt zowel op grote, kleine als collaterale bloedvaten. Dit vasodilaterende effect, dat matig is in perifere systemische arteriële gebieden, kan voorkomen bij doseringen die niet negatief inotropisch zijn.

De twee belangrijkste actieve circulerende metabolieten, namelijk desacetyldiltiazem en N-monodesmethyldiltiazem, bezitten een farmacologische activiteit bij angina overeenkomend met respectievelijk 10 en 20% van die van de moederstof.

#### Bij mensen

##### *Antiangina-eigenschappen*

Diltiazem vergroot de coronaire bloedstroom door de coronaire weerstand te verlagen.

Als gevolg van de matige bradycardie-inducerende activiteit en de verlaging van systemische arteriële weerstand verlaagt diltiazem de cardiale workload.

Elektrofysiologisch veroorzaakt diltiazem matige bradycardie bij normale proefpersonen, verlengt het de intranodale geleiding marginaal en heeft het geen effect op de hisian en infrahisian geleiding.

#### *Bloeddrukverlagende eigenschappen*

Op vasculair niveau veroorzaakt het calciumantagonistische effect van diltiazem matige arteriële vasodilatatie en verbetert het de werking van de grote vaten. De vasodilatatie leidt tot een afname van de bloeddruk bij patiënten met hypertensie, door verlaagde perifere weerstand, zonder dat reflextachycardie optreedt.

Integendeel, er is een bradycardie inducerende werking die meer uitgesproken is bij een versnelde hartslag.

Diltiazem vermindert de cardiale activiteit door het gematigde hartslagvertragende effect in combinatie met de verlaging van de systemische arteriële weerstand.

Diltiazem kan een dempende werking op een zieke sinusknoop uitoefenen. Het vertraagt de atrioventriculaire geleiding en er is dus een gevaar voor een AV-blok.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Diltiazem wordt goed geabsorbeerd (90%) na orale toediening aan gezonde vrijwilligers.

De capsule met verlengde afgifte verlengt de absorptie van de werkzame stof, waardoor de steady state plasmaconcentraties tussen de 2 en 14 uur na de dosering bereikt worden. De piekplasmawaarde zal tijdens deze periode voorkomen.

Voedselinname heeft geen significant effect op de kinetiek van diltiazem capsules met verlengde afgifte; wanneer het middel echter tijdens de maaltijd wordt ingenomen, is de absorptie tijdens de eerste paar uur hoger.

### Distributie

De biologische beschikbaarheid van diltiazem capsules met verlengde afgifte is ongeveer 80% van die met onmiddellijke afgifte. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd is 8 uur.

Diltiazem in het plasma wordt voor 80 tot 85% aan eiwitten gebonden en is slecht te dialyseren. Het wordt gemetaboliseerd door de lever.

Vierentwintig uur na inname zijn de plasmaconcentraties zelfs na een inname van 200 mg bij patiënten nog steeds in de orde van 50 ng/ml. Gedurende langetermijnbehandeling bij een patiënt blijven de plasmaconcentraties van diltiazem constant.

### Biotransformatie

De belangrijkste circulerende metaboliet, N-monodesmethyldiltiazem, is verantwoordelijk voor ongeveer 35% van het totaal circulerende diltiazem.

### Eliminatie

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

Diltiazem en zijn metaboliëten zijn slecht te dialyseren.

De gemiddelde plasmaconcentraties bij ouderen en patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie zijn hoger dan bij jongere patiënten.

Er is aangetoond dat eenmaal daagse formuleringen van diltiazem verschillen in farmacokinetisch profiel en daarom wordt afgeraden verschillende farmaceutische vormen van diltiazem met elkaar te substitueren.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductiestudies zijn uitgevoerd bij muizen, ratten en konijnen. Toediening van orale doses van 4 tot 6 keer (afhankelijk van de soort) de hoogste waarde van de optimale dosis in klinische studies (480 mg viermaal daags of 8 mg/kg viermaal daags bij een patiënt van 60 kg) resulteerde in embryonale en foetale letaliteit. Deze studies toonden aan dat er een kans bestaat op foetale abnormaliteiten van het skelet. Ook werd er verminderd gewicht van pups, verminderde overleving van pups, alsook een verlengde bevallingstijd en een verhoogde incidentie van doodgeborenen gezien.

Onderzoeken naar enkelvoudige en herhaalde-dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit duiden niet op een speciaal risico voor de mens anders dan die reeds in andere rubrieken van de SmPC staan vermeld.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Capsule inhoud:*

Povidon  
Talk  
Ethylcellulose  
Stearinezuur

*Capsulewand (200 mg):*

Gelatine  
Titaandioxide (E171)

*Capsulewand (300 mg):*

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Indigo karmijn (E132) (bevat natrium)  
Chinoline geel (E104) (bevat natrium)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten:

7, 14, 28, 28x1, 30, 36, 50, 50x1, 56, 84, 90, 98, 100x1 capsules met verlengde afgifte, hard.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 112636 (Diltiazem HCl Sandoz retard 200 mg, capsules met verlengde afgifte, hard)

RVG 112637 (Diltiazem HCl Sandoz retard 300 mg, capsules met verlengde afgifte, hard)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 november 2013

Datum van laatste verlenging: 3 oktober 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Sandoz B.V.

Page 13/13

Diltiazem HCl Sandoz retard 200 mg, capsules met  
verlengde afgifte, hard

1311-V10

Diltiazem HCl Sandoz retard 300 mg, capsules met  
verlengde afgifte, hard

RVG 112636-7

1.3.1.1 Samenvatting van de Productkenmerken

Februari 2024

---

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024