


Diltiazem HCl Auro Retard 90/120 mg	RVG 17462/17463	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC		Versie 2306 Pag. 1 van 9

1.3.1.1. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diltiazem HCl Auro retard 90 mg, tabletten met gereguleerde afgifte.
Diltiazem HCl Auro retard 120 mg, tabletten met gereguleerde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diltiazem HCl Auro retard 90 mg tabletten bevatten per tablet 90 mg diltiazemhydrochloride.
Diltiazem HCl Auro retard 120 mg tabletten bevatten per tablet 120 mg diltiazemhydrochloride.

Hulpstoffen met een bekend effect:

Een tablet Diltiazem HCl Auro retard 90 mg bevat 90 mg lactose en 0,6 mg sucrose.

Een tablet Diltiazem HCl Auro retard 120 mg bevat 120 mg lactose en 0,8 mg sucrose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

Diltiazem HCl Auro retard 90 mg: wit, langwerpig met een lengte van 12,1 (\pm 0,2) mm, een breedte van 5,6 (\pm 0,2) mm, een dikte van 4,6 (\pm 0,3) mm en aan één zijde de inscriptie "DL/90" en een breukstreep aan beide zijden.

Diltiazem HCl Auro retard 120mg: wit, langwerpig met een lengte van 14,1 (\pm 0,2) mm, een breedte van 6,1 (\pm 0,2) mm, een dikte van 4,7 (\pm 0,3) mm en aan één zijde de inscriptie "DL/120" en een breukstreep aan beide zijden.

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onderhoudsbehandeling van stabiele angina pectoris.


4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient individueel te worden ingesteld.

De gebruikelijke dosering bedraagt 2 maal daags 1 tablet 120 mg (240 mg per dag).

Bij oudere patiënten, patiënten met nier-, lever-, of hartinsufficiëntie, patiënten met eerste graads AV-blok en patiënten met een niet-ernstige bradycardie wordt aanbevolen met 2 maal daags 1 tablet 90 mg (180 mg per dag) te beginnen en eventueel daarna de dosering te verhogen.

Diltiazem HCl Auro Retard 90/120 mg	RVG 17462/17463	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC		Versie 2306 Pag. 2 van 9

Pediatri sche patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Diltiazem retard bij kinderen is niet vastgesteld. Het gebruik van diltiazem in kinderen wordt niet aangeraden.

Wijze van toediening

De tabletten niet kauwen of oplossen, maar met vloeistof doorslikken. De tabletten kunnen tijdens of na de maaltijd ingenomen worden.

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.
- 2^e of 3^e graads atrioventriculair block, behalve bij een functionerende ventriculaire pacemaker.
- Ernstige bradycardie (hartfrequentie lager dan 40 slagen/minuut).
- Linkerventrikelfalen met pulmonale stuwing.
- Combinatie met dantroleen (infusie) (zie rubriek 4.5).
- Combinatie met ivabradine (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdig gebruik van lomitapide (zie rubriek 4.5)

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een strikte monitoring is noodzakelijk bij patiënten met verminderde linkerventrikelfunctie, bradycardie (risico van verergering) of 1ste graad atrioventriculair blok of een verlengd PR-interval gedetecteerd op het ECG (risico van verergering en, in zeldzame gevallen, van een volledig 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 zijn verhoogd bij ouderen en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. De contra-indicaties en voorzorgen moeten zorgvuldig in acht worden genomen. Bij het begin van de behandeling dient met name de hartslag nauwkeurig gecontroleerd te worden.


Bij deze patiënten wordt aanbevolen met de lagere dosering te beginnen en eventueel daarna de dosering te verhogen.

Het is noodzakelijk de bloeddruk te blijven controleren omdat zich, zoals met elke calciumantagonist, bloeddrukdaling kan voordoen.

Voorafgaand aan algehele anesthesie dient de anesthesist geïnformeerd te worden over een lopende diltiazem behandeling. De negatieve effecten van anesthetica op de cardiale contractiliteit, geleidingstijd, hartfrequentie en de vasulaire dilatatie door anesthetica, kunnen door calciumantagonisten versterkt worden.

Calciumantagonisten, zoals diltiazem, kunnen in verband gebracht worden met stemmingsveranderingen, inclusief depressiviteit.

Zoals andere calciumantagonisten heeft diltiazem een remmend effect op de darmmotiliteit. Daarom moet het voorzichtig gebruikt worden bij patiënten die risico lopen een darmobstructie te ontwikkelen. Tablettesresiduen van tabletten met een langzame afgifte van het product kunnen in de ontlasting van de patiënt komen; deze bevinding heeft echter geen klinische relevantie.

Diltiazem HCl Auro Retard 90/120 mg	RVG 17462/17463	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC		Versie 2306 Pag. 3 van 9

Dit product bevat lactose en sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, sucrase-isomaltase insufficiëntie, galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.


4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde geneesmiddelen:

- *Dantroleen (infusie)*: Letale ventriculaire fibrillatie is regelmatig geobserveerd in dieren na gelijktijdige intraveneuze toediening van verapamil en dantroleen. De combinatie van een calciumantagonist en dantroleen is daarom potentieel gevaarlijk (zie rubriek 4.3).
- *Ivabradine*: Gelijktijdig gebruik met ivabradine is gecontra-indiceerd in verband met het aanvullende hartslagverlagende effect van diltiazem op ivabradine (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.
- *Nitraat derivaten*: Gelijktijdig gebruik van diltiazem en nitraatderivaten kan leiden tot een toename van hypotensieve effecten en zwakte, en additieve vasodilerende effecten: Bij alle patiënten die worden behandeld met calciumantagonisten, dient bij het voorschrijven van nitraatderivaten de dosering geleidelijk te worden opgebouwd.
- *Theofylline*: Verhoging van de bloedspiegels van theofylline in de circulatie.
- *Alfa-antagonisten*: Gelijktijdig gebruik van diltiazem met α -antagonisten kan leiden tot toename van antihypertensieve effecten. Gelijktijdig gebruik met α -antagonisten kan hypotensie veroorzaken of verergeren. Gelijktijdig gebruik zou alleen overwogen moeten worden, indien de bloeddruk regelmatig gecontroleerd wordt.
- *Amiodaron, digoxine*: Verhoogd risico op bradycardie: Voorzichtigheid is vereist indien deze middelen gecombineerd worden met diltiazem, vooral bij oudere patiënten en bij hoge doseringen. Digoxine bloedspiegels kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van diltiazem door een mogelijke afname van de (extra) renale klaring.
- *β -blokkers*: Mogelijkheid van ritmestoornissen (uitgesproken bradycardie, sinusknop stilstand), sino-atriale en atrioventriculaire geleidingsstoornissen en hartfalen (synergistisch effect). Een dergelijke combinatie mag alleen gebruikt worden onder nauwgezette klinische en E.C.G.-controle, vooral in het begin van de behandeling. Diltiazem kan de hypotensieve werking van antihypertensiva verhogen. Het is derhalve raadzaam de bloeddruk tijdens het begin van de behandeling regelmatig te controleren.
- *Andere antiarrhythmica*: Aangezien diltiazem antiarrhythmische eigenschappen heeft wordt het gelijktijdig voorschrijven met andere antiarrhythmica niet aanbevolen (additief risico van verhoogde bijwerkingen op het hart). Deze combinatie mag alleen onder nauwgezette klinische en E.C.G.-controle plaatsvinden.
- *Carbamazepine*: Verhoogde carbamazepine plasmaconcentraties: Het wordt aanbevolen de carbamazepine plasma spiegels te bepalen en de dosering zo nodig aan te passen.

Diltiazem HCl Auro Retard 90/120 mg	RVG 17462/17463	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC	Versie 2306	Pag. 4 van 9

- *Rifampicine*: Risico van verlaagde plasmaconcentraties van diltiazem na start rifampicine behandeling: (Een verhoging van de diltiazemspiegels kan zich voordoen indien gelijktijdige toediening met rifampicine wordt gestaakt). De patiënt dient nauwkeurig gevolgd te worden bij start en bij discontinuering van behandeling met rifampicine.
- *H₂-antagonisten (cimetidine, ranitidine)*: Verhoogde plasmaconcentraties van diltiazem. Patiënten onder diltiazem behandeling dienen nauwkeurig gevolgd te worden bij start en bij discontinuering van behandeling met H₂-antagonisten. Een aanpassing van de dagelijkse diltiazem dosering kan noodzakelijk zijn.
- *Ciclosporine*: Verhoogde ciclosporine plasmaconcentraties: Het wordt aanbevolen om de ciclosporine dosering te reduceren, de renale functie te volgen en de ciclosporine plasmaconcentraties te bepalen. De dosering dient aangepast te worden bij de start en bij discontinuering van behandeling met ciclosporine


Algemene informatie die in acht moet worden genomen:

- Vanwege potentieel additieve effecten is voorzichtigheid en nauwkeurige titratie geboden bij patiënten die diltiazem tegelijkertijd krijgen toegediend met andere middelen, die de hartcontractiliteit of de hartgeleiding kunnen beïnvloeden.
- Diltiazem wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Een matige (minder dan 2-voudige) toename van diltiazem plasma concentratie in geval van gecombineerd gebruik van een sterkere CYP3A4 remmer is waargenomen. Diltiazem is ook een CYP3A4 isoforme remmer. Gelijktijdige toediening met andere CYP3A4 substraten kan resulteren in een toename in plasma concentraties van beide geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening van diltiazem met een CYP3A4 inducer kan resulteren in een afname van diltiazem plasma concentraties.
- *Benzodiazepines (midazolam, triazolam)*: Diltiazem verhoogt de plasmaconcentraties van midazolam en triazolam aanzienlijk en verlengt hun halfwaardetijd. Het gelijktijdig voorschrijven van kortwerkende benzodiazepinen, die gemetaboliseerd worden via CYP3A4, met diltiazem dient met voorzichtigheid te gebeuren.
- *Corticosteroiden (methylprednisolon)*: remming van het methylprednisolon-metabolisme (CYP3A4) en remming van het P-glycoproteïne. De patiënt dient gecontroleerd te worden bij start van de behandeling met methylprednisolon. Een aanpassing van de dosering van methylprednisolon kan nodig zijn.
- *Statines*: Diltiazem is een remmer van CYP3A4 en er is aangetoond dat het de AUC van sommige statines aanzienlijk kan verhogen. Het risico op myopathie en rhabdomyolyse door statines, gemetaboliseerd door CYP3A4, kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met diltiazem. Indien mogelijk, dient een statine die niet door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd samen te worden gebruikt met diltiazem. Anders is nauwgezette controle op signalen en symptomen van een potentiële statine toxiciteit aangewezen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierproeven (rat, muis, konijn) is dit middel teratogeen gebleken. Het gebruik van diltiazem wordt afgeraden bij zwangerschap

Diltiazem HCl Auro Retard 90/120 mg	RVG 17462/17463	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC		Versie 2306 Pag. 5 van 9

en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij doeltreffende anticonceptie-maatregelen worden getroffen.

Borstvoeding

Diltiazem wordt in de moedermelk uitgescheiden in lage concentraties.

Borstvoeding wordt ontraden tijdens het gebruik van dit middel. Indien het gebruik van diltiazem medisch noodzakelijk wordt geacht, dient een alternatieve methode voor de voeding van het kind te worden gebruikt.

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


Door het mogelijk optreden van gerapporteerde bijwerkingen als duizeligheid (vaak), malaise (vaak) en hoofdpijn (vaak) kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloed worden. Er zijn echter geen studies verricht.

4.8 Bijwerkingen

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>					Thrombocytopenie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>					Hyperglykemie
<i>Psychische stoornissen</i>			Nervositeit, insomnia		Stemmingswisseling (inclusief depressie)
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Hoofdpijn, duizeligheid			Extrapyramidaal syndroom
<i>Hartaandoeningen</i>		Atrioventriculair block (kan 1e, 2e of 3e graads zijn); bundeltak-blok kan voorkomen), palpitaties	Bradycardie		Sino-atriaal blok, congestief hartfalen
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Overmatig blozen	Orthostatische hypotensie		Vasculitis (inclusief leukocyto-clastische vasculitis)
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>		Obstipatie, dyspepsie, maagpijn, misselijkheid	Braken, diarree	Droge mond	Gingivale hyperplasie
<i>Lever- en gal-aandoeningen</i>			Verhoogde hepatische enzymen (AST, ALT, LDH, ALP verhoogd)		Hepatitis

Diltiazem HCl Auro Retard 90/120 mg	RVG 17462/17463	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC		Versie 2306 Pag. 6 van 9

	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>		Erytheem		Urticaria	Fotosensibiliteit (inclusief lichenoid keratose bij huid-delen die blootgesteld zijn aan de zon), angioneurotisch oedeem, huiduitslag, erythema multiforme (inclusief Steven-Johnson's syndroom en toxische epidermale necrolyse), zweten, exfoliatieve dermatitis, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis, in een enkel geval schilferig erytheem met of zonder koorts, Lupusachtig syndroom
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>					Gynaecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	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.

4.9 Overdosering

De klinische effecten van acute overdosering kunnen uitgesproken bloeddrukverlaging betreffen, wat kan leiden tot collaps en acuut nierletsel, sinus bradycardie met of zonder isoritmische dissociatie, sinusarrest, atroventriculaire geleidingsstoornissen en hartstiland.

Behandeling dient in het ziekenhuis plaats te vinden en bestaat o.a. uit maagspoeling en/of osmotische diurese. Geleidingsstoornissen kunnen door tijdelijke hartstimulatie (pacing) gereguleerd worden.

Voorgestelde antidota: atropine; vasopressoren, inotrope middelen, glucagon of calciumgluconaat.


5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumantagonist, antianginosum en antihypertensivum. Diltiazem is een benzothiazepine-derivaat. ATC-code: C 08 DB 01

Diltiazem behoort tot de calciumantagonisten.

Diltiazem remt het transport van calciumionen door de langzame kanalen tijdens depolarisatie van de celmembranen. Dit effect treedt op bij myocardiële en glad spierweefsel van coronaire en perifere arteriën. Als gevolg hiervan verhoogt diltiazem de flow in de coronaire

Diltiazem HCl Auro Retard 90/120 mg	RVG 17462/17463	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC		Versie 2306 Pag. 7 van 9

arteriën en verlaagt het de perifere arteriële weerstand. Dit mechanisme draagt bij aan een verhoging van het zuurstofaanbod naar het myocard.

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

Een gering natriuretisch effect wordt waargenomen na acute toediening. Tijdens langdurige behandeling met diltiazem is er geen stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS). Tevens veroorzaakt diltiazem geen water- en zoutretentie zoals blijkt uit het ontbreken van verandering in lichaamsgewicht en de water- en elektrolytenbalans van het plasma.

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Diltiazem wordt voor ca. 90% geabsorbeerd na orale toediening aan gezonde vrijwilligers. Maximale plasmaspiegels worden ca. 3-4 uur na orale toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is ca. 40%, voornamelijk als gevolg van een uitgebreid first-pass effect. Na herhaalde toediening is de kinetiek van diltiazem niet-lineair, waardoor er sprake kan zijn van een toename in de biobeschikbaarheid. Steady state wordt bereikt in ca. 3 dagen.

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

Distributie

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

Metabolisme

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


Eliminatie

De klaring bedraagt ca. 12 ml/min/kg. Diltiazem en de metabolieten worden nauwelijks gedialyseerd. De plasma eliminatiehalfwaardetijd is ca. 4-8 uur.

Minder dan 5% van de diltiazem dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Ongeveer 65% van de dosis wordt als diltiazem en metabolieten met de faeces uitgescheiden.

Speciale patiëntengroepen

Bij oudere patiënten en bij patiënten met lever- en nierinsufficiëntie kunnen de plasmaspiegels hoger zijn dan bij jongere patiënten.

Diltiazem HCl Auro Retard 90/120 mg	RVG 17462/17463	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC		Versie 2306 Pag. 8 van 9

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- lactose
- gehydrogeneerde ricinusolie
- colloïdaal aluminiumhydroxide
- polyacrylaathars
- talk
- magnesiumstearaat
- methylhydroxypropylcellulose
- sucrose
- glycerol 85%
- titaniumdioxide (E171)
- polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diltiazem HCl Auro retard 90 en 120 mg, tabletten met gereguleerde afgifte, zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 30, 60 en 90 stuks in blisterverpakking van PVC/PVDC-folie en aluminiumfolie met PVC-coating. Tevens zijn de tabletten verkrijgbaar in HDPE-flacon à 500 stuks.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.


7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma BV
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

Nederland

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

RVG 17462 Diltiazem HCl Auro retard 90 mg, tabletten met gereguleerde afgifte;
RVG 17463 Diltiazem HCl Auro retard 120 mg, tabletten met gereguleerde afgifte.

Diltiazem HCl Auro Retard 90/120 mg	RVG 17462/17463	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 SPC		Versie 2306 Pag. 9 van 9

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 1996
Datum van laatste verlenging: 20 november 2016

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 28 juni 2023.