

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dilzem® 90 mg retard, Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Diltiazemhydrochlorid

1 Retardtablette enthält 90 mg Diltiazemhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dilzem 90 mg retard enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische koronare Herzkrankheit:
 - chronisch stabile Angina pectoris (Belastungsangina)
 - instabile Angina pectoris (Crescendo-Angina, Ruheangina)
 - vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina).
- Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien für Erwachsene:

Koronare Herzkrankheit

Zweimal täglich 1 Retardtablette Dilzem 90 mg retard (entsprechend 180 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag).

Bei unzureichender Wirkung kann die Dosis schrittweise auf maximal 360 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag erhöht werden.

Bei Langzeittherapie und andauerndem therapeutischen Effekt wird empfohlen, in Abständen von 2 bis 3 Monaten zu überprüfen, ob die Tagesdosis reduziert werden kann.

Hypertonie

Zweimal täglich 1 Retardtablette Dilzem 90 mg retard (entsprechend 180 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag).

Bei unzureichender Blutdrucksenkung kann die Dosis schrittweise auf maximal 360 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag erhöht werden.

Nach Erreichen eines stabilen antihypertensiven Effekts wird empfohlen, die Möglichkeit einer Dosisverringerung zu überprüfen.

Bei Patienten mit Leber- und/ oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten muss Dilzem 90 mg retard vorsichtig dosiert werden.

Art der Anwendung

Die Einnahme erfolgt unzerkaut am besten nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser).

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dilzem 90 mg retard ist in der Regel eine Langzeittherapie.

Eine Unterbrechung oder Änderung der Dosierung darf nur auf ärztliche Anweisung erfolgen.

Ein Absetzen der Therapie mit Dilzem 90 mg retard sollte besonders bei Patienten mit Angina pectoris nicht abrupt, sondern ausschleichend erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Dilzem 90 mg retard darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit (Allergie) gegen den Wirkstoff Diltiazemhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile von Dilzem 90 mg retard
- AV-Block II. oder III. Grades, SA-Block II. und III. Grades, Sinusknotensyndrom, außer bei Patienten mit Herzschrittmacher
- Schock
- akutem Herzinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, ausgeprägte Hypotonie, Linksherzinsuffizienz)
- manifester Herzinsuffizienz
- Vorhofflimmern/-flattern und gleichzeitigem Vorliegen eines WPW-Syndroms (erhöhtes Risiko der Auslösung einer Kammer tachykardie)
- Bradykardie (Ruhepuls unter 50 Schläge pro Minute)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- gleichzeitiger intravenöser Gabe von Dantrolen (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitiger Einnahme von Ivabradin (siehe Abschnitt 4.5)

Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Betarezeptorenblockern während der Behandlung mit Dilzem 90 mg retard sollte unterbleiben.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block oder SA-Block I. Grades (Risiko von Exazerbation und selten von komplettem Block)
- intraventrikulären Leitungsstörungen (z. B. Links- oder Rechtsschenkelblock)
- Bradykardie (Risiko von Exazerbation)
- Hypotonie (systolisch unter 90 mmHg)
- Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sowie ältere Patienten (Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit) sind sorgfältig bezüglich Blutdruck und Herzfrequenz zu überwachen; erforderlichenfalls ist die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2)
- gleichzeitiger oraler Therapie mit Betarezeptorenblockern (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Therapie mit Dilzem 90 mg retard und Carbamazepin, Midazolam, Triazolam, Alfentanil, Theophyllin, Ciclosporin A, Digoxin oder Digitoxin sollte vorsorglich auf Symptome einer Überdosierung dieser Arzneimittel geachtet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Vor einer Vollnarkose muss der Anästhesist über die bestehende Therapie mit Diltiazem

informiert werden. Eine Unterdrückung der kardialen Kontraktilität, Erregungsleitung und Automtizität sowie der vaskulären Dilatation in Verbindung mit Anästhetika kann durch Calciumkanalblocker verstärkt werden.

Calciumkanalblocker wie Diltiazem können auch mit Stimmungsänderungen einschließlich Depression verbunden sein.

Wie auch andere Calciumkanalblocker zeigt Diltiazem eine Hemmwirkung auf die Darmmotilität. Es sollte daher bei Patienten mit Risiko für eine Darmobstruktion mit entsprechender Vorsicht angewendet werden. Tablettenreste von retardierten Darreichungsformen des Arzneimittels könnten in den Stuhl des Patienten gelangen; dies ist allerdings ohne klinische Relevanz.

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Dilzem 90 mg retard nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln müssen beachtet werden:

Dantrolen i.v.

Im Tierexperiment wurde bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil und Dantrolen i.v. letales Kammerflimmern beobachtet. Die gleichzeitige Verabreichung von Diltiazem und Dantrolen i.v. sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

Lithium

Diltiazem kann die Empfindlichkeit gegenüber Lithium verstärken (Neurotoxizität).

Diltiazemhydrochlorid kann die Wirkung von gleichzeitig verabreichten blutdrucksenkenden Arzneimitteln verstärken.

Bei gleichzeitiger Gabe von Dilzem 90 mg retard und Arzneimitteln, die die Herzkraft ungünstig beeinflussen, die Herzfrequenz herabsetzen und/ oder die Erregungsleitung im Herzen (AV-Überleitung) hemmen (z. B. Betarezeptorenblocker, Antiarrhythmika oder Herzglykoside), ist eine Wirkungsverstärkung möglich, z. B. höhergradiger AV-Block, Senkung der Herzfrequenz, verstärkte Blutdrucksenkung sowie evtl. Auftreten einer Herzinsuffizienz.

Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazemhydrochlorid und diesen Arzneimitteln eine sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt. Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Betarezeptorenblockern sollte während der Behandlung mit Diltiazemhydrochlorid unterbleiben (siehe Abschnitt 4.3).

Diltiazemhydrochlorid kann die Verstoffwechslung von Arzneistoffen, die über bestimmte P-450-Enzyme abgebaut werden, besonders die der Cytochrom-3A-Familie, hemmen. Dazu gehören CYP3A4-metabolisierte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, wie z. B. Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin. Daraus kann sich für diese Mittel eine erhöhte und/ oder verlängerte Wirkung einschließlich Nebenwirkungen (z. B. Rhabdo-

myolyse, Myositis oder Hepatitis) ergeben. Nach Möglichkeit sollte gemeinsam mit Diltiazem ein Statin eingesetzt werden, das nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird; andernfalls ist eine engmaschige Überwachung auf Zeichen und Symptome einer möglichen Statintoxizität erforderlich.

mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren: Nach gleichzeitiger oraler Einnahme von 10 mg Sirolimus Lösung und 120 mg Diltiazem erhöhte sich die C_{max} und AUC von Sirolimus (CYP3A4-Substrat) 1,4- bzw. 1,6-fach. Diltiazem kann die Blutkonzentration von Everolimus erhöhen, indem es den CYP3A4-Metabolismus oder den Transport von Everolimus aus Darmzellen via P-Glykoprotein hemmt. Eine Dosisreduktion von mTOR-Inhibitoren, wie z.B. Sirolimus, Temsirolimus oder Everolimus, kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Diltiazem notwendig sein.

Plasmaspiegel von Carbamazepin, Alfentanil, Theophyllin, Ciclosporin A sowie von Digoxin und Digitoxin können unter gleichzeitiger Behandlung mit Diltiazemhydrochlorid ansteigen. Deshalb sollte vorsorglich auf die Symptome einer Überdosierung dieser Arzneimittel geachtet werden, ggf. Plasmaspiegel bestimmt und, falls notwendig, eine Reduzierung der Dosis des jeweiligen Wirkstoffs vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Diltiazem erhöht die Plasmaspiegel von Midazolam und Triazolam signifikant und verlängert auch deren Halbwertszeit. Besondere Vorsicht ist bei der Verschreibung von kurz wirkenden Benzodiazepinen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, bei Patienten mit Diltiazem geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin: Risiko einer Verminderung der Plasmaspiegel von Diltiazem nach Einleitung einer Therapie mit Rifampicin. Der Patient sollte bei der Einleitung oder beim Absetzen einer Therapie mit Rifampicin sorgfältig überwacht werden.

Nitratderivate: Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung und Schwächegefühl (additive vasodilatatorische Wirkungen). Bei allen Patienten unter Behandlung mit Calciumkanalblockern sollten Nitratderivate nur unter allmählicher Dosissteigerung eingeleitet werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Alpha-Antagonisten kann zu Hypotonie führen oder eine bestehende Hypotonie verstärken. Die Kombination von Diltiazem mit einem Alpha-Antagonisten sollte nur bei engmaschiger Blutdrucküberwachung in Erwägung gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Diltiazemhydrochlorid und Midazolam oder Alfentanil kann postoperativ die tracheale Extubationszeit verlängert sein.

Bei gleichzeitiger Gabe von Diltiazemhydrochlorid und Cimetidin oder Ranitidin kann es zu einem Anstieg des Diltiazemhydrochlorid-Plasmaspiegels kommen. Patienten mit bestehender Therapie mit Diltiazem sollten bei der Einleitung oder beim Absetzen einer Therapie mit H_2 -Antagonisten sorgfältig überwacht werden. Es könnte

eine Anpassung der Tagesdosis von Diltiazem erforderlich sein.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Dilzem 90 mg retard und Inhalationsanästhetika kann es in seltenen Fällen zu einer Hypotonie oder einer Bradykardie kommen.

Diltiazemhydrochlorid vermindert die Clearance von Nifedipin. Bei gleichzeitiger Behandlung ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten, evtl. eine Dosisreduktion von Nifedipin angezeigt.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Diazepam ist eine signifikante Abnahme des Diltiazemhydrochlorid-Plasmaspiegels möglich, die vermutlich auf einer Verschlechterung der Absorption beruht.

Die gleichzeitige Anwendung von Ivabradin ist wegen des zusätzlichen herzfrequenzsenkenden Effekts von Diltiazemhydrochlorid auf Ivabradin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dilzem 90 mg retard sollte daher nicht zusammen mit einem der o.g. Stoffe angewendet werden, ohne dass der Arzt ausdrücklich die Anweisung gegeben hat.

Hinweis:

Nach Transplantationen besonders zu beachten:

Der Plasmaspiegel von Ciclosporin A kann unter gleichzeitiger Behandlung mit Dilzem 90 mg retard ansteigen. Unter einer Dauertherapie mit Ciclosporin A und Diltiazemhydrochlorid (oral) ist für die Konstanthaltung des Ciclosporin-A-Spiegels eine Reduktion der Ciclosporin-A-Dosis erforderlich. Die Dosisreduktion hat individuell unter Kontrolle des Ciclosporin-A-Spiegels mit einer spezifischen Methode (z.B. mittels monoklonaler Antikörper) zu erfolgen.

Allgemeine Informationen, die zu berücksichtigen sind

Aufgrund der Möglichkeit von additiven Wirkungen sind bei Patienten, die Diltiazem gemeinsam mit anderen Arzneimitteln erhalten, die bekanntermaßen die kardiale Kontraktilität und/ oder Erregungsleitung beeinflussen können, besondere Vorsicht und sorgfältige Dosisstufung erforderlich.

Diltiazem wird durch CYP3A4 metabolisiert. In Fällen einer gemeinsamen Anwendung mit einem stärkeren CYP3A4-Inhibitor wurde eine mäßige Erhöhung (um weniger als das 2-Fache) der Plasmaspiegel von Diltiazem beschrieben. Diltiazem ist auch ein Inhibitor von CYP3A4-Isoformen. Eine gemeinsame Anwendung mit anderen CYP3A4-Substraten kann zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel jedes der beiden gemeinsam verabreichten Arzneimittel führen. Eine gemeinsame Anwendung von Diltiazem mit einem CYP3A4-Induktor kann zu einer Verminderung der Diltiazem-Plasmaspiegel führen.

Glukokortikoide (Methylprednisolon): Hemmung des Methylprednisolon-Metabolismus (CYP3A4) und Hemmung von P-Glykoprotein. Der Patient sollte bei Einleitung einer Therapie mit Methylprednisolon entsprechend überwacht werden. Eine Anpassung der Dosis von Methylprednisolon könnte erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und Stillzeit darf Diltiazemhydrochlorid nicht eingenommen werden.

Schwangerschaft

Es liegen nur unzureichende Erfahrungen über eine Anwendung von Diltiazemhydrochlorid an Schwangeren vor. In zwei Fällen wurde nach der Anwendung von Diltiazemhydrochlorid im 1. Trimenon über kardiovaskuläre Defekte bei Neugeborenen berichtet. Tierstudien mit Diltiazemhydrochlorid haben eine Reproduktionstoxizität einschließlich teratogener Effekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist die Einnahme von Diltiazemhydrochlorid in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist vor einer Diltiazemhydrochlorid-Behandlung eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen. Während der Behandlung mit Diltiazemhydrochlorid sollen geeignete Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung getroffen werden.

Stillzeit

Da Diltiazemhydrochlorid in die Muttermilch übergeht, ist eine Anwendung von Diltiazemhydrochlorid in der Stillzeit kontraindiziert. Ist eine Anwendung von Diltiazemhydrochlorid in der Stillzeit unumgänglich, muss abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Aufgrund von *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien (siehe Abschnitt 5.3) können bei längerfristiger Verabreichung von Diltiazemhydrochlorid reversible Störungen der männlichen Fertilität nicht ausgeschlossen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass z.B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol. Es wurden keine Studien durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige



Dilzem® 90 mg retard

| | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|---|-----------------|--|--|----------------|---|---|
| <i>Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems</i> | | | | | Schwere allergische Reaktionen wie Eosinophilie und Lymphadenopathie | Thrombozytopenie |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i> | | | Nervosität, Schlaflosigkeit, Halluzinationen, depressive Verstimmungszustände, Verwirrtheit, Schlafstörung | | | Stimmungsänderungen (einschl. Depression) |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> | | Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Schwächegefühl | | | | Extrapyramidales Syndrom, Myoklonus |
| <i>Herzerkrankungen</i> | | AV-Block** (I., II. oder III. Grad, Schenkelblock), Palpitationen, Knöchel- bzw. Beinödeme | Bradykardie** | | SA-Block**, Hypotonie, Synkopen, Herzminutenvolumenabnahme oder Herzinsuffizienz | |
| <i>Gefäßerkrankungen</i> | | Flush | Orthostatische Hypotonie | | | Vaskulitis (einschl. Leukozytoklastischer Vaskulitis) |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> | | Obstipation, Dyspepsie, Magenschmerzen, Übelkeit | Magen-Darm-Beschwerden (Erbrechen, Sodbrennen, Diarrhö) | Trockener Mund | Gingivahyperplasie | |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i> | | | Anstieg der Leberenzyme (Anstieg von AST, ALT, LDH, ALP, Gamma-GT) und der alkalischen Phosphatase als Zeichen einer akuten Leberschädigung* | | | Hepatitis |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> | | Erythem, allergische Hautreaktionen wie Hautrötungen, Juckreiz und Exantheme | | Urtikaria | Schwere allergische Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Lupus-erythematodes-ähnliche Hautveränderungen | Lichtempfindlichkeit (einschl. lichenoides Keratose an den für die Sonne exponierten Hautbereichen), angioneurotisches Ödem, Ausschlag, Schwitzen, exfoliative Dermatitis, akute exanthematöse Pustulosis, gelegentlich Erythema desquamatum mit oder ohne Fieber |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i> | | | | | | Gynäkomastie |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> | Peripheres Ödem | Allgemeine Befindlichkeitsstörung | | | | |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> | | | | | Potenzstörungen | |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> | | | | | Hyperglykämie*** | |

Sehr selten können unter längerer Behandlung Gingivahyperplasien auftreten (Mundhygiene beachten), die sich nach Absetzen von Dilzem 90 mg retard völlig zurückbilden.

* Es empfiehlt sich daher, die Leberparameter in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

** Besonders im höheren Dosisbereich und/ oder bei entsprechender Vorschädigung des Herzens

***Dies sollte vor allem bei Patienten mit einem Diabetes mellitus beachtet werden.

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Eine Überdosierung von Diltiazemhydrochlorid kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie mit oder ohne isorhythmische Dissoziation, Herzinsuffizienz, AV-Block bis zum Herz-Kreislauf-Stillstand und Niereninsuffizienz führen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist bisher nicht bekannt; die Gegenmaßnahmen richten sich nach der klinischen Symptomatik.

Alle Möglichkeiten einer primären Giftelimination durch Magenspülung, Erbrechen, Dünndarmspülung etc. sollten ausgeschöpft werden.

Die Vitalparameter müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen überwacht bzw. korrigiert werden bei:

- Blutdruckabfall:
Flachlagerung des Patienten, Volumensubstitution, ggf. i.v.-Gabe von Sympathomimetika (z. B. Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin)
- Bradykardie, AV-Block II. oder III. Grades: i.v.-Gabe von Parasympatholytika (z. B. Atropin) oder Sympathomimetika (z. B. Orciprenalin), ggf. temporäre Schrittmachertherapie
- Zeichen einer Herzinsuffizienz:
Rekompensation durch i.v.-Gabe von Herzglykosiden, Diuretika, ggf. Katecholaminen (z. B. Dopamin, Dobutamin)
- Herz-Kreislauf-Stillstand:
externe Herzmassage, künstliche Beatmung, EKG-Überwachung, ggf. Schrittmachertherapie oder Defibrillation.

Sekundäre Giftelimination:
Kontinuierliche Membran-Plasmaseparation mittels Plasmapherese mit Humanalbumin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumkanalblocker, ATC-Code: C08DB01

Diltiazemhydrochlorid gehört zu der Gruppe der Calciumkanalblocker. Diese Substanzen haben eine hemmende Wirkung auf den Calciumeinstrom durch Zellmembranen. Diltiazemhydrochlorid wirkt als Calciumkanalblocker an der glatten Muskulatur, insbesondere im Bereich der Gefäße. Diltiazemhydrochlorid verursacht infolge der Vasodilatation eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes, wodurch die Nachlast des Herzens verringert wird (Afterload-Senkung). Es kommt zu einer Blutdrucksenkung.

Diltiazemhydrochlorid hat als Calciumkanalblocker auch einen deutlichen Effekt auf das Myokard. In therapeutischen Dosierungen hat Diltiazemhydrochlorid eine direkt negativ chronotrope Herzwirkung, sodass ein reflektorischer Frequenzanstieg gehemmt wird. Auch verzögert Diltiazemhydrochlorid

die atrioventrikuläre Erregungsüberleitung. Im Bereich des Arbeitsmyokards kann es zu einem negativ inotropen Effekt kommen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Diltiazemhydrochlorid zu 80 bis 90 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Diltiazemhydrochlorid unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus, sodass die systemische Verfügbarkeit nur bei etwa 40 % liegt. Maximale Plasmakonzentrationen von Diltiazemhydrochlorid werden bei oraler Gabe nach 3 bis 4 Stunden erreicht. Das Verteilungsvolumen von Diltiazemhydrochlorid beträgt ca. 5 l/kg KG. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 70 bis 85 %, wobei 35 bis 40 % an Albumin gebunden sind.

Für Diltiazemhydrochlorid, das nahezu vollständig in der Leber metabolisiert wird, wurden folgende Biotransformationswege nachgewiesen:

- Desacetylierung zum primären Metaboliten I
- Oxidative O- und N-Demethylierungen
- Konjugation der phenolischen Metaboliten.

Im Vergleich zur unveränderten Substanz zeigen die primären Metaboliten N-Desmethyldiltiazem und Desacetyldiltiazem eine abgeschwächte pharmakologische Wirkung, etwa 20 % bzw. etwa 25 bis 50 % der Wirksamkeit des Diltiazemhydrochlorids. Die weiteren Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Bei Vorliegen von Leberfunktionsstörungen ist mit einer verzögerten Metabolisierung zu rechnen.

Diltiazemhydrochlorid wird in Form seiner konjugierten Metabolite zu etwa 70 % und in unmetabolisierter Form zu weniger als 4 % über die Nieren ausgeschieden, der Rest wird über die Faeces eliminiert.

Die Eliminationshalbwertszeit von Diltiazemhydrochlorid beträgt im Durchschnitt 6 Stunden, kann jedoch im Bereich von 2 bis 11 Stunden variieren. Die Eliminationshalbwertszeit von Diltiazemhydrochlorid kann insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verlängert sein.

Bei wiederholter Applikation zeigt Diltiazemhydrochlorid wie auch der Metabolit Desacetyldiltiazem eine geringfügige Kumulation im Plasma.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ausführliche Untersuchungen zur Mutagenität an *In-vivo*- und *In-vitro*-Systemen sowie *in vivo* zur Kanzerogenität verliefen negativ.

Diltiazemhydrochlorid hatte bei Mäusen, Ratten und Kaninchen embryonale und teratogene Wirkungen (Fehlbildungen der Wirbelsäule und der Extremitäten) und beinträchtigte bei Ratten die Fertilität. Zusätzlich wurde bei Ratten nach i.p.-Verabreichung hoher Dosen eine geringe Inzidenz kardiovaskulärer Defekte festgestellt. Die Verabreichung am Ende der Trächtigkeit führte bei Ratten zu Dystokie und einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carmellose-Natrium, Simeticon, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hydriertes Rizinusöl, Stearinsäure (Ph. Eur.), Talkum, Tioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 Retardtabletten N 1
100 Retardtabletten N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

22571.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11. März 1993/22. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

April 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt