

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Diltiazem Ethypharm 90 mg Hartkapseln, retardiert
Diltiazem Ethypharm 120 mg Hartkapseln, retardiert
Diltiazem Ethypharm 180 mg Hartkapseln, retardiert

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel, retardiert enthält 90 mg, 120 mg bzw. 180 mg Diltiazemhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Hartkapsel, retardiert enthält 18,26 mg (Diltiazem Ethypharm 90 mg), 24,35 mg (Diltiazem Ethypharm 120 mg), 36,53 mg (Diltiazem Ethypharm 180 mg) Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Hartkapsel, retardiert

Diltiazem Ethypharm 90 mg

Kapselober- und -unterteil weiß opak mit weißen bis fast weißen Pellets.

Diltiazem Ethypharm 120 mg

Kapselober- und -unterteil rot opak, Kapselunterteil: weiß opak mit weißen bis fast weißen Pellets.

Diltiazem Ethypharm 180 mg

Kapselober- und -unterteil rot opak mit weißen bis fast weißen Pellets.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

Diltiazem Ethypharm 180 mg darf nur bei Patienten, die mit niedrigeren Einzel- und Tagesdosen nicht ausreichend behandelbar sind, nach sorgfältiger Nutzen-

Risiko-Abwägung durch den Arzt angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien für Erwachsene:

Diltiazem Ethypharm 90 mg

Koronare Herzkrankheit

- 2-mal täglich 1 Hartkapsel (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 2-3 Monaten zu überprüfen, ob die Tagesdosis reduziert werden kann.

Bluthochdruck

- 2-mal täglich 1 Hartkapsel (entsprechend 180 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag).

Bei unzureichender Blutdrucksenkung kann die Dosis schrittweise auf maximal 360 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag erhöht werden. Dafür stehen höhere retardierte Dosisstärken zur Verfügung.

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

Diltiazem Ethypharm 120 mg

Die Behandlung soll mit niedrigen Dosen zur Ermittlung der individuellen Tagesdosis begonnen werden. Hierfür stehen niedrigere retardierte Dosisstärken zur Verfügung.

Koronare Herzkrankheit

- 2-mal täglich 1 Hartkapsel (entsprechend 240 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag).

Bei unzureichender Wirkung kann die Dosis schrittweise auf maximal 360 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag erhöht werden. Dafür stehen höhere retardierte Dosisstärken zur Verfügung.

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

Bluthochdruck

- 2-mal täglich 1 Hartkapsel (entsprechend 240 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag).

Bei unzureichender Blutdrucksenkung kann die Dosis schrittweise auf maximal 360 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag erhöht werden. Dafür stehen höhere retardierte Dosisstärken zur Verfügung.

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

Diltiazem Ethypharm 180 mg

Die Behandlung soll mit niedrigen Dosen zur Ermittlung der individuellen Tagesdosis begonnen werden. Hierfür stehen niedrigere retardierte Dosisstärken zur Verfügung.

Diltiazem Ethypharm 180 mg darf nur bei Patienten, die mit niedrigeren Einzel- und Tagesdosen nicht ausreichend behandelbar sind, nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt angewendet werden.

Koronare Herzkrankheit

- 2-mal täglich 1 Hartkapsel (entsprechend 360 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag); 360 mg Diltiazemhydrochlorid ist gleichzeitig die Tageshöchstdosis.

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

Bluthochdruck

- 2-mal täglich 1 Hartkapsel (entsprechend 360 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag); 360 mg Diltiazemhydrochlorid ist gleichzeitig die Tageshöchstdosis.

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

Patienten mit Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, ältere Patienten

Bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten muss Diltiazem Ethypharm vorsichtig dosiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Diltiazem Ethypharm bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Daher wird von einer Anwendung von Diltiazem Ethypharm bei Kindern und Jugendlichen abgeraten.

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 Diltiazem Ethypharm ist in der Regel eine Langzeittherapie.

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

Ein Absetzen der Therapie mit Diltiazem Ethypharm sollte besonders bei Patienten mit Angina pectoris nicht abrupt, sondern ausschleichend erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel DARF NIE in folgenden Fällen EINGENOMMEN WERDEN:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Sinusknotendysfunktion,
- Nicht behandelbarer AV-Block im zweiten oder im dritten Grad, SA-Block II. und III. Grades,
- Insuffizienz der linken Herzkammer mit Lungenstauung,
- manifeste Herzinsuffizienz,
- Schock,
- akuter Herzinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, ausgeprägte Hypotonie, Linksherzinsuffizienz),
- schwere Bradykardie (Ruhepuls unter 40 Schlägen pro Minute),
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

In Kombination mit (siehe Abschnitt 4.5):

- intravenöse Gabe von Dantrolen,
- intravenöse Gabe von Betarezeptorenblockern,
- Pimozid,
- Dihydroergotamin,
- Ergotamin,
- Nifedipin,
- Ivabradin,
- Lomitapid.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diltiazemhydrochlorid WIRD ALLGEMEIN NICHT EMPFOHLEN in folgenden Fällen:

In Kombination mit:

- Esmolol (bei einer beeinträchtigten Funktion der linken Herzkammer),
- Bei Herzinsuffizienz angewandten Beta-Blockern (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol),
- Anderen Beta-Blockern,
- Fingolimod

- Colchicin

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:
Bei gleichzeitiger Therapie mit Diltiazem 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).

Die Behandlung des Bluthochdruckes mit diesen Arzneimitteln bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Patienten mit einer beeinträchtigten Funktion der linken Herzkammer, einer Bradykardie (Gefahr der Exazerbation), einer Hypotonie (systolisch unter 90 mmHg), einem AV-Block oder SA-Block des ersten Grades auf dem Elektrokardiogramm (Gefahr der Verschlimmerung, in Ausnahmefällen bis zum kompletten Block) oder intraventrikulären Leitungsstörungen (z.B. Links- oder Rechtsschenkelblock) müssen beobachtet werden.

Fälle von akutem Nierenversagen infolge einer verminderten Nierenperfusion wurden bei Patienten mit bestehender Herzerkrankung, insbesondere mit verminderter linksventrikulärer Funktion, schwerer Bradykardie oder schwerer Hypotonie, berichtet. Eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen.

Bei gleichzeitiger oraler Therapie mit Betarezeptorenblockern (siehe Abschnitt 4.5) ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich.

Bei älteren Patienten (>60 Jahre, Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit, Patienten mit Niereninsuffizienz und Patienten mit Leberinsuffizienz kann die Plasmakonzentration des Diltiazems erhöht sein. Es wird empfohlen, besonders auf Gegenanzeigen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Einnahme zu achten und eine sorgfältige Überwachung auszuüben. Dies gilt insbesondere für die Herzfrequenz und das Elektrokardiogramm zu Beginn der Behandlung.

Diltiazem kann einen Blutdruckabfall und eine schwere Bradykardie auslösen, insbesondere bei älteren Patienten.

Bei einer Vollnarkose informieren Sie den Anästhesisten über die Einnahme des Arzneimittels. Bei einer Vollnarkose verursacht Diltiazem gewöhnlich eine mäßige Senkung des Blutdruckes und des Widerstandes der systemischen Gefäße sowie eine leichte Beschleunigung der Herzfrequenz. Die durch das Betäubungsmittel ausgelöste Vasodilatation kann durch das Diltiazem verstärkt werden. Ihre Dosis muss an die hämodynamische Reaktion angepasst werden.

Calciumantagonisten wie Diltiazem können mit Stimmungsstörungen insbesondere Depression, in Verbindung gebracht werden (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Wie andere Calciumkanalblocker kann Diltiazem eine hemmende Wirkung auf die Darmmotilität haben. Daher muss es mit Vorsicht bei Patienten mit einem Risiko für einen Darmverschluss angewandt werden.

Ein Anstieg des Blutzuckerspiegels ist möglich. Daher ist eine sorgfältige Überwachung bei Patienten mit latenter oder nachgewiesener Diabetes erforderlich.

Die Anwendung von Diltiazem kann einen Bronchospasmus auslösen und damit eine Verschlimmerung des Asthmas, insbesondere bei Patienten mit einer bestehenden bronchialen Hyperaktivität. Diese Fälle traten nach einer Erhöhung der Dosis auf. Die Patienten müssen überwacht werden, um Anzeichen und Symptome einer Ateminsuffizienz während der Behandlung mit Diltiazem zu erkennen.

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.

Bei Patienten mit verminderter linksventrikulärer Funktion, schwerer Bradykardie oder schwerer Hypotonie wurden Fälle von akutem Nierenversagen infolge einer verminderten Nierenperfusion berichtet.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von direkten oralen Antikoagulanzen (HAE) mit Diltiazem, einem mäßigen CYP3A4-Inhibitor und einem schwachen P-gp-Inhibitor, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Rubrik 4.5).

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Diltiazem Ethypharm nicht einnehmen.

Diltiazem Ethypharm enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d.h., es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Dosistitration 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.

Antiarrhythmika

Bei der gleichzeitigen Gabe von Diltiazem mit Antiarrhythmika mit negativer inotroper, chronotroper oder einer die atrioventrikuläre Leitung verlangsamen und/oder beschleunigenden Wirkung (z.B. Amiodaron, Cibenzolin, Disopyramid, Dofetilid, Flecainid, Hydrochinidin, Ibutilid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon, Chinidin, Sotalol, Verapamil) ist eine Wirkungsverstärkung möglich, so dass eine sorgfältige klinische Überwachung und EKG-Kontrollen angezeigt sind.

Bradykardisierende Arzneimittel

Zahlreiche Arzneimittel können eine Bradykardie auslösen. Dies ist besonders der Fall bei Antiarrhythmika der Klasse Ia, Betablockern, gewissen Antiarrhythmika der Klasse III, gewissen Calcium-Antagonisten, Digitalis, Pilocarpin, Cholinesterasehemmern etc.

Kontraindizierte Kombinationen

+ Durch Infusion verabreichtes Dantrolen

Bei Tieren kann oft tödliches Herzkammerflimmern nach der Verabreichung von Verapamil und Dantrolen durch Infusion beobachtet werden. Die Kombination eines Calcium-Antagonisten und Dantrolen ist demzufolge potentiell gefährlich (siehe Abschnitt 4.3).

+ Dihydroergotamin

Risiko eines Ergotismus mit einer möglichen Nekrose der Extremitäten (Hemmung des Leberstoffwechsels durch die Mutterkornalkaloide).

+ Ergotamin

Risiko eines Ergotismus mit einer möglichen Nekrose der Extremitäten (Hemmung des Leberstoffwechsels durch die Mutterkornalkaloide).

+ Ivabradin

Die Kombination von Diltiazem mit Ivabradin ist aufgrund der zusätzlichen herzfrequenzsenkenden Wirkung von Diltiazem kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

+ Lomitapid

Diltiazem (ein moderater CYP3A4-Inhibitor) kann die Plasmakonzentrationen von Lomitapid durch CYP3A4-Hemmung erhöhen, was zu einem erhöhten Risiko für einen Anstieg der Leberenzyme führt (siehe Abschnitt 4.3).

+ Nifedipin

Erheblicher Anstieg der Nifedipin-Konzentration aufgrund einer Verringerung des Leberstoffwechsels durch Diltiazem mit einem hohen Hypotonie-Risiko.

+ Pimozid

Erhöhtes Risiko für Störungen des ventrikulären Rhythmus, insbesondere Torsade-de-Pointes.

Nicht zu empfehlende Kombinationen

+ Betablocker (mit Ausnahme von Esmolol)

Störungen des Automatismus (exzessive Bradykardie, Sinusknotenarrest), Störungen der sinuatrialen und atrioventrikulären Reizleitung und Herzinsuffizienz.

Eine solche Kombination darf nur unter klinischer Beobachtung und strikter EKG-Überwachung durchgeführt werden, insbesondere bei älteren Patienten oder zu Beginn der Behandlung.

Ein erhöhtes Risiko für Depressionen wurde festgestellt, wenn Diltiazem zusammen mit Betablockern verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.8).

+ Betablocker bei Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol)

Negative inotrope Wirkung mit Risiko für Dekompensation der Herzinsuffizienz, Störungen des Automatismus (Bradykardie, Sinusknotenarrest) und Störungen der sinuatrialen und atrioventrikulären Leitung.

Eine Erhöhung des Depressionsrisikos wurde bei der Verabreichung von Diltiazem in Kombination mit Betablockern festgestellt (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Betarezeptorenblockern muss während der Behandlung mit Diltiazemhydrochlorid unterbleiben (siehe Abschnitt 4.3).

+ Colchicin

Colchicin ist ein Substrat von CYP3A und dem Glycoprotein P (P-gp), einem Efflux-Transporter. Diltiazem hemmt bekanntermaßen CYP3A und P-gp. Bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und Colchicin kann die Hemmung von P-gp und/oder CYP3A durch Diltiazem zu einer erhöhten Colchicin-Exposition führen.

+ Esmolol bei Beeinträchtigung der Funktion der linken Herzkammer

Störungen des Automatismus (schwere Bradykardie, Sinusknotenarrest), Störungen der sinuatrialen und atrioventrikulären Leitung.

+ Fingolimod

Eine Potenzierung der bradykardisierenden Wirkung kann tödliche Folgen haben.

Eine klinische Überwachung und ein EKG sind für 24 Stunden nach Verabreichung der ersten Dosis erforderlich.

Kombinationen, die Grund zu Vorsichtsmaßnahmen geben

+ Alfentanil

Erhöhung der atemdepressiven Wirkung des opioiden Analgetikums durch Verringerung des Leberstoffwechsels. Passen Sie die Dosierung des Analgetikums bei einer Behandlung mit Diltiazem an.

Bei gleichzeitiger Gabe von Diltiazemhydrochlorid und Alfentanil kann postoperativ die tracheale Extubationszeit verlängert werden.

+Amiodaron und Digoxin:

Risiko für eine Bradykardie oder einen AV-Block. Wenn die Kombination unbedingt erforderlich ist, sind eine klinische Überwachung und ein kontinuierliches EKG erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Diltiazem ist Vorsicht geboten, vor allem bei älteren Patienten und wenn hohe Dosierungen angewendet werden.

+ Direkte orale Antikoagulanzen (AOD)

Diltiazem ist ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor und ein schwacher P-gp-Inhibitor. Es kann die Plasmakonzentration von direkten oralen Antikoagulanzen (AOD) bei gleichzeitiger Anwendung erhöhen. Bei gleichzeitiger Behandlung mit AOD ist Vorsicht geboten. Patienten sollten überwacht werden, insbesondere Patienten mit hohem Blutungsrisiko.

+ Antikonvulsiva-Enzyminduktoren

Verringerung der Plasmakonzentration des Calciumantagonisten durch Erhöhung des Leberstoffwechsels.

Klinische Überwachung und eventuelle Anpassung der Dosis des Calciumantagonisten während und nach der Behandlung mit einem Antikonvulsivum.

+ Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin

Diltiazemhydrochlorid kann die Verstoffwechselung 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. Rhabdomyolyse, 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.

+ Buspiron

Erhöhung der Plasmakonzentration des Buspirons aufgrund einer Verringerung des Leberstoffwechsels durch Diltiazem mit Erhöhung seiner Nebenwirkungen. Klinische Überwachung und Anpassung der Buspiron-Dosis, falls erforderlich.

+ Dronedaron

Bradykardie-Risiko oder Risiko für einen AV-Block, insbesondere bei älteren Patienten. Außerdem leichter Anstieg der Dronedaron-Konzentration aufgrund einer Verringerung des Stoffwechsels durch Calciumkanalblocker. Beginnen Sie die Behandlung mit dem Calciumantagonisten mit der empfohlenen Mindestdosis und passen Sie die Dosis entsprechend des EKGs an.

+ Esmolol, bei normaler Funktion der linken Herzkammer

Störungen des Automatismus (Bradykardie, Sinusknoten-Arrest) und Störungen der sinuatrialen und atrioventrikulären Leitung. Klinische Überwachung und EKG erforderlich.

+ Phenytoin

Wenn Diltiazem zusammen mit Phenytoin verabreicht wird, kann es die Plasmakonzentration des Phenytoin erhöhen. Eine Überwachung der Plasmakonzentration des Phenytoin ist empfehlenswert.

+ In der Radiografie verwendete Kontrastmittel

Die kardiovaskulären Wirkungen (wie Hypotonie) der intravenös verabreichten Kontrastmittel können bei mit Diltiazem behandelten Patienten verstärkt werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Diltiazem und Kontrastmittel erhalten, ist besondere Vorsicht geboten.

+ Ibrutinib

Anstieg der Plasmakonzentration von Ibrutinib aufgrund einer Verringerung des Leberstoffwechsels durch das Diltiazem. Strenge klinische Überwachung und Verringerung der Ibrutinib-Dosis auf 140 mg pro Tag während der Dauer der Kombination.

+ Immunsuppressiva (Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus, Temsirolimus)

Anstieg der Konzentration des Immunsuppressivums im Blut durch Verringerung seines Stoffwechsels. Bestimmung des Blutspiegels der Immunsuppressiva, Kontrolle der Nierenfunktion und Anpassung der Dosis während und nach der Kombination erforderlich.

+ Potente Hemmstoffe von CYP3A4

Verstärkung der Nebenwirkungen der Calciumkanalblocker, meistens in Form von Hypotonie bei älteren Patienten. Klinische Überwachung und Anpassung der Dosierung während und nach der Behandlung durch Enzyminhibitoren. Grapefruitsaft kann die Diltiazemexposition erhöhen (1,2 Mal). Patienten, die Grapefruitsaft konsumieren, sollten auf verstärkte Nebenwirkungen von

Diltiazem hin überwacht werden. Grapefruitsaft muss vermieden werden, wenn eine Wechselwirkung vermutet wird.

+ Midazolam und Triazolam

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). Bei gleichzeitiger Gabe von Diltiazemhydrochlorid und Midazolam kann postoperativ die tracheale Extubationszeit verlängert werden.

+ Arzneimittel, bei denen ein Auslösen eines Torsade-de-pointes vermutet wird
Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere Torsade-de-pointes.

Klinische Überwachung und Elektrokardiografie erforderlich.

+ Medikamente, die das QT-Intervall verlängern können

Diltiazem kann das QT-Intervall verlängern, wenn es zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die das QT-Intervall verlängern können oder von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern. Bei gleichzeitiger Behandlung müssen Vorsichtsmaßnahmen und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Diltiazem mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, sollte auf einer sorgfältigen Beurteilung der möglichen Risiken und des Nutzens der Behandlung beruhen.

+ Rifampicin

Verringerung der Plasmakonzentration des Calciumantagonisten durch Erhöhung seines Leberstoffwechsels. Klinische Überwachung und eventuelle Anpassung der Dosis des Calciumantagonisten während und nach der Behandlung durch Rifampicin.

+ Tamsulosin

Risiko der Verstärkung der Tamsulosin-Nebenwirkungen durch Hemmung des Leberstoffwechsels.

Klinische Überwachung und Anpassung der Tamsulosin-Dosis während und gegebenenfalls nach der Behandlung durch den enzymatischen Inhibitor (Diltiazem).

+ Lithium

Risiko einer verstärkten Lithiumtoxizität (Neurotoxizität).

+ Carbamazepin, Midazolam, Triazolam, Alfentanil, Theophyllin, Ciclosporin A, Digoxin und Digitoxin

Plasmaspiegel von Carbamazepin, Midazolam, Triazolam, 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. der Plasmaspiegel bestimmt und falls notwendig, eine Reduzierung der Dosis des jeweiligen Wirkstoffs vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

+ Cimetidin und Ranitidin

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 H₂-Antagonisten sorgfältig überwacht werden. Es könnte eine Anpassung der Tagesdosis von Diltiazem erforderlich sein.

+ Inhalationsanästhetika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem Ethypharm und Inhalationsanästhetika kann es in seltenen Fällen zu einer Hypotonie oder einer Bradykardie kommen.

+ Diazepam

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

+Glucokortikoide (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.

Zu berücksichtigende Kombinationen

+ Alphablocker zu urologischen Zwecken (Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Silodosin, Tamsulosin, Terazosin)

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung. Erhöhtes Risiko für orthostatische Hypotonie.

+ Blutdrucksenkende Alphablocker

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung. Erhöhtes Risiko für orthostatische Hypotonie.

Die Kombination von Diltiazem mit einem Alpha-Antagonisten sollte nur bei engmaschiger Blutdrucküberwachung in Erwägung gezogen werden.

+ Thrombozytenaggregationshemmer

In einer pharmakodynamischen Studie wurde gezeigt, dass Diltiazem die Thrombozytenaggregation hemmt. Obwohl die klinische Bedeutung dieser Beobachtung nicht bekannt ist, müssen die möglichen Zusatzwirkungen bei der Anwendung von Diltiazem in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern berücksichtigt werden.

+ Andere bradykardisierende Mittel

Risiko einer starken Bradykardie (additive Wirkungen).

+ Cilostazol

Hemmung des Metabolismus des Cilostazols (CYP3A4). Es wurde gezeigt, dass Diltiazem die Cilostazol-Exposition und seine pharmakologische Aktivität erhöht.

+ Clonidin und Guanfacin

Störungen des Automatismus (Atrioventrikuläre Störungen durch negative Wirkung auf die Reizleitung).

+ Dapoxetin

Risiko der Verstärkung von Nebenwirkungen, insbesondere Schwindel oder Ohnmacht.

+ Arzneimittel, die eine orthostatische Hypotonie auslösen (insbesondere blutdrucksenkende Nitrate, Inhibitoren der Phosphodiesterase-5, Alphablocker zu urologischen Zwecken, Antidepressiva wie Imipramin, Neuroleptika wie Phenothiazin, Dopaminagonisten, Levodopa)

Risiko der Verstärkung einer Hypotonie, insbesondere orthostatisch.

+Nitratderivate

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

+ Ticagrelor

Risiko des Anstiegs der Ticagrelor-Plasmakonzentration durch Verringerung seines Leberstoffwechsels.

Hinweis, nach Transplantationen besonders zu beachten:

Der Plasmaspiegel von Ciclosporin A kann unter gleichzeitiger Behandlung mit Diltiazem Ethypharm ansteigen. Unter einer Dauertherapie mit Ciclosporin A und Diltiazemhydrochlorid (oral) ist für die Konstanthaltung des Ciclosporin A-Spiegels eine Reduktion der Ciclosporin A-Dosierung erforderlich. Die Dosisreduktion hat individuell unter Kontrolle des Ciclosporin A-Spiegels mit

einer spezifischen Methode (z.B. mittels monoklonaler Antikörper) zu erfolgen.

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).

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

Diese Arzneimittel können 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.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	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

					pathie	
<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 normalerweise reversibel am Ende der Behandlung
<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. leukozytostischer Vaskulitis)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Obstipation, Dyspepsie, Magenschmerzen, Übelkeit	Magen-Darm-Beschwerden (Erbrechen, Sodbrennen, Diarrhoe)	Trockener Mund	Gingivahyperplasie	

<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Erhöhung der Leberenzyme (Anstieg von AST, ALT, LDH, ALP, Gamma-GT) und der alkalischen Phosphatase als Zeichen einer akuten Leberschädigung*			Hepatitis (reversibel nach Ende der Behandlung)
<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-erythematoses-ähnliche Hautveränderungen	Lichtempfindlichkeit (einschl. lichenoides Keratose an den für die Sonne exponierten Hautbereichen), angioneurotisches Ödem, Ausschlag, Schwitzen, exfoliative Dermatitis, akute exanthematoide Pustulosis, gelegentlich Erythema desquamatum mit oder ohne Fieber, Lupus-ähnliches Syndrom, Arzneimittel induzierter lichenoider Hautausschlag
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>						Transpiration, Gynäkomastie (normalerweise reversibel am Ende der Behandlung)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem	Allgemeine Befindlichkeitsstörung, Kraftlosigkeit.				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Potenzstörungen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Hyperglykämie***	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						Bronchospasmus (und darum mögliche Verschlimmerung des Asthmas).

Sehr selten können unter längerer Behandlung Gingivahyperplasien auftreten (Mundhygiene beachten), die sich nach Absetzen der Behandlung 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.

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 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 Intoxikation

Die klinischen Wirkungen einer akuten Überdosierung können schwere

Hypotonie, die zum Kollaps und zu einer akuten Nierenschädigung führt, Sinusbradykardie mit oder ohne isorhythmische Dissoziation, Sinusknotenstillstand, Störung der atrioventrikulären Überleitung und Herzstillstand beinhalten.

Als Folge einer Überdosierung mit Diltiazem wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24-48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebensmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Therapie einer Intoxikation

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 vitalen Parameter 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. Katecholamine (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: Selektive Calciumkanalblocker mit direkter kardialer Wirkung/ gewonnen aus Benzothiazepin

ATC-Code: C08DB01: kardiovaskuläres System.

Diltiazemhydrochlorid gehört zu der Gruppe der Calciumantagonisten. Diese Substanzen haben eine hemmende Wirkung auf den Calciumeinstrom durch Zellmembranen. Diltiazemhydrochlorid wirkt als Calciumantagonist 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 Calciumantagonist auch einen deutlichen Effekt auf das Myokard. In therapeutischen Dosierungen hat Diltiazemhydrochlorid eine direkt negativ chronotrope Herzwirkung, so dass ein reflektorischer Frequenzanstieg gehemmt wird. Auch verzögert Diltiazemhydrochlorid die atrioventrikuläre Erregungsüberleitung. Im Bereich des Arbeitsmyokards kann es zu einem negativ inotropen Effekt kommen.

Bei Menschen

Diltiazem steigert die koronare Durchblutung durch Verringerung des Widerstandes.

- Aufgrund seiner mäßigen bradykardisierenden Wirkung und der mäßigen Verringerung des systemischen arteriellen Widerstandes reduziert Diltiazem die Arbeit des Herzens.
- Eine negative inotrope Wirkung bei einem gesunden Herzmuskel konnte nicht nachgewiesen werden. Diltiazem verlangsamt die Herzfrequenz in geringem Maße und kann eine dämpfende Wirkung auf einen pathologischen Sinusknoten haben. Es verzögert die atrioventrikuläre Leitung mit dem Risiko eines atrioventrikulären Blocks. Diltiazem hat keine Wirkung auf das His-Bündel
- Die klinische Wirksamkeit von Diltiazem wurde in kontrollierten Studien hinsichtlich aller Formen einer Angina nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Diltiazemhydrochlorid zu 80-90% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Diltiazemhydrochlorid unterliegt einem ausgeprägten "first pass" Metabolismus, so dass die systemische Verfügbarkeit nur bei etwa 40% liegt. Maximale Plasmakonzentrationen von Diltiazemhydrochlorid werden bei oraler Gabe nach 3-4 Stunden erreicht. Das Verteilungsvolumen von Diltiazemhydrochlorid beträgt ca. 5 l/kg KG. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 70-85%, wobei 35-40% an Albumin gebunden sind.

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

- Desacetylierung zum primären Metaboliten,

- 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 25-50% der Wirksamkeit des Diltiazemhydrochlorids. Die weiteren Metabolite 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 2-11 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 embryotale und teratogene Wirkungen (Fehlbildungen der Wirbelsäule und der Extremitäten) und beeinträchtigte bei Ratten die Fertilität. Zusätzlich wurden 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

Diltiazem Ethypharm 90 mg

Cetylalkohol (Ph.Eur.), Dibutyldecandioat, Ethylcellulose, Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Povidon K30, Talkum, Gereinigtes Wasser, Zuckerpellets (Sucrose, Maisstärke), Titandioxid (E 171).

Diltiazem Ethypharm 120 mg

Cetylalkohol (Ph.Eur.), Dibutyldecandioat, Ethylcellulose, Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Povidon K30, Talkum, Gereinigtes Wasser, Zuckerpellets (Sucrose, Maisstärke), Erythrosin (E 127), Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E

171).

Diltiazem Ethypharm 180 mg

Cetylalkohol (Ph.Eur.), Dibutyldecandioat, Ethylcellulose, Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Povidon K30, Talkum, Gereinigtes Wasser, Zuckerpellets (Sucrose, Maisstärke), Eisen(III)-oxid (E 172), Erythrosin (E 127), Indigocarmin (E132), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AL/PVC-Folie

Originalpackung mit 30, 50 und 100 Hartkapseln, retardiert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ETHYPHARM

194 Bureaux de la Colline, Bâtiment D

92213 Saint Cloud cedex

Frankreich

Tel: +33 (0)1 41 12 17 20

Fax: +33 (0)1 41 12 17 30

Mitvertrieb:

ETHYPHARM GmbH

Mittelstraße 5/5a

12529 Schönefeld

Deutschland

Tel: +49 (0) 30 634 99 393

Fax: + 49 (0) 30 634 99 395

8. Zulassungsnummern

33144.00.00

33144.01.00

33144.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Diltiazem Ethypharm 90 mg

24.01.1995/27.09.2001

Diltiazem Ethypharm 120 mg

Diltiazem Ethypharm 180 mg

24.01.1995/15.08.2006

10. Stand der Information

Dezember 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig