

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Diltiazem AL 60

Diltiazemhydrochlorid 60 mg pro Filmtablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 60 mg Diltiazemhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 41 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weißer, runde, bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien für Erwachsene:

Koronare Herzkrankheit

3-mal täglich 1 Filmtablette Diltiazem AL 60 (entspr. 180 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag).

Bei unzureichender Wirkung kann die Dosis schrittweise auf maximal 6 Filmtabletten Diltiazem AL 60 (entspr. 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

3-mal täglich 1 Filmtablette Diltiazem AL 60 (entspr. 180 mg Diltiazemhydrochlorid pro Tag).

Bei unzureichender Blutdrucksenkung kann die Dosis schrittweise auf maximal 6 Filmtabletten Diltiazem AL 60 (entspr. 360 mg Diltiazemhydrochlorid) pro Tag erhöht werden.

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

Patienten mit Leber-/Nierenfunktionsstörungen und ältere Patienten

Bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten muss Diltiazem AL 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 Diltiazem AL ist in der Regel eine Langzeittherapie.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- AV-Block II. oder III. Grades, SA-Block II. und III. Grades, Sinusknotensyndrom, außer bei Patienten mit Herzschrittmacher,
- Schock,
- akuter Herzinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, ausgeprägte Hypotonie, Linksherzinsuffizienz),
- manifeste Herzinsuffizienz,
- schwere Bradykardie (Ruhepuls unter 40 Schlägen pro Minute),
- gleichzeitige intravenöse Gabe von Dantrolen (siehe Abschnitt 4.5),
- gleichzeitige intravenöse Gabe von Beta-rezeptorenblockern,
- Kombination mit Ivabradin (siehe Abschnitt 4.5),
- Linksherzinsuffizienz mit Lungenstauung
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block oder SA-Block I. Grades und intraventrikulären Leitungsstörungen (z.B. Links- oder Rechtsschenkelblock),
- Hypotonie (systolisch unter 90 mmHg),
- Bradykardie (Risiko von Exazerbation),
- älteren Patienten (>60 Jahre, Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit; siehe Abschnitt 4.2),
- Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2),
- gleichzeitiger oraler Therapie mit Betarezeptorenblockern (siehe Abschnitt 4.5),
- 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.

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.

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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Diltiazem AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Dantrolen i.v.: Im Tierexperiment wurde bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil und Dantrolen i.v. letales Kammerflimmern beobachtet. Die gleichzeitige Verabreichung eines Calciumkanalblockers mit Dantrolen ist daher möglicherweise gefährlich (siehe Abschnitt 4.3).

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

Kombinationen, die Vorsicht erfordern

Lithium: Risiko einer verstärkten Lithiumtoxizität (Neurotoxizität).

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

Alpha-Antagonisten: 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.

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

Diltiazemhydrochlorid kann die Wirkung von gleichzeitig verabreichten blutdrucksenkenden Arzneimitteln verstärken.

Bei gleichzeitiger Gabe von Diltiazem AL und Arzneimitteln, die die Herzfrequenz 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. höhergradige AV-Blockierung, Senkung der Herzfrequenz, verstärkte Blutdrucksenkung sowie evtl. Auftreten einer Herzinsuffizienz. Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazemhydrochlorid und diesen Mitteln eine sorgfältige

ge Überwachung des Patienten angezeigt. Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Betarezeptorenblockern muss 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. 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.

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).

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 oder Alfentanil kann postoperativ die tracheale Extubationszeit verlängert werden.

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.

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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem AL 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.

Diltiazem AL 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 Diltiazem AL 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.

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.

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.

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 abgestellt 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 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 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
Eine Überdosierung von Diltiazemhydrochlorid kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie mit oder ohne isorhythmische Dissoziation, Herzinsuffizienz, AV-Block bis zum Herz-Kreislauf-Stillstand führen.

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:

	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
<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, Diarrhoe)	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. lichenoider Keratose an den für die Sonne exponierten Hautbereichen), angioneurotisches Ödem, Ausschlag, Schwitzen, exfoliative Dermatitis, akute exanthematöse Pustulosis, gelegentlich Erythema desquamativum 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 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.

• **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 Giftelelimination:

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 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.

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 embryonale und teratogene Wirkungen (Fehlbildungen der Wirbelsäule und der Extremitäten) und beinträchtigte 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

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Povidon K 25, hydriertes Rizinusöl, Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (Ph. Eur.), 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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 30, 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

12448.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
24.08.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09.07.2003

10. Stand der Information

August 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin