



HENNIG

Diltiazem Hennig® 90 mg retard

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diltiazem Hennig® 90 mg retard Retard-tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Diltiazemhydrochlorid

1 Retardtablette enthält 90 mg Diltiazemhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger 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 (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:

2-mal täglich 1 Retardtablette Diltiazem Hennig® 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:

2-mal täglich 1 Retardtablette Diltiazem Hennig® 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 Effektes wird empfohlen, die Möglichkeit einer Dosisverringerung zu überprüfen.

Bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten muss Diltiazem Hennig® 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).

Die Behandlung mit Diltiazem Hennig® 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 Diltiazem Hennig® 90 mg retard sollte besonders bei Patienten mit Angina pectoris nicht abrupt, sondern ausschleichend erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Diltiazem Hennig® 90 mg retard darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Diltiazemhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- AV-Block II. oder III. Grades, außer bei Patienten mit Herzschrittmacher
- Sinusknotensyndrom, außer bei Patienten mit Herzschrittmacher
- SA-Block II. oder III. Grades, außer bei Patienten mit Herzschrittmacher
- Schock
- akutem Herzinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, ausgeprägte Hypotonie, Linksherzinsuffizienz)
- manifester Herzinsuffizienz
- Linksherzinsuffizienz mit Lungenstauung
- Vorhofflimmern/-flattern und gleichzeitigem Vorliegen eines WPW-Syndroms (erhöhtes Risiko der Auslösung einer Kammerflatterkardie)
- schwere Bradykardie (Ruhepuls unter 40 Schläge pro Minute)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- gleichzeitige intravenöse Gabe von Dantrolen (siehe Abschnitt 4.5)

Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Betarezeptorenblockern während der Behandlung mit Diltiazem Hennig® 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)
- Patienten mit Linksherzinsuffizienz
- 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 Diltiazem Hennig® 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 Automatizität 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 Bluthochdruckes mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen mit diesem Arzneimittel 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 Diltiazem Hennig® 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).

Diltiazem Hennig® 90 mg retard


HENNIG

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.

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 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.

Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus: Erhöhung der zirkulierenden Ciclosporin-,

Tacrolimus- oder Sirolimus-Plasmaspiegel. Es wird empfohlen, die Ciclosporin-Dosis zu reduzieren, die Nierenfunktion zu kontrollieren, zirkulierende Ciclosporin-Plasmaspiegel zu messen und die Dosierung während der Verwendung der Kombination und nach deren Absetzen entsprechend anzupassen. Unter einer Dauertherapie mit Tacrolimus und Diltiazem (oral) ist für die Konstanthaltung des Tacrolimus-Spiegels eine Reduktion der Dosierung dieses Arzneimittels erforderlich.

Bei Sirolimus wird zunächst eine sorgfältige Überwachung des Blutspiegels und gegebenenfalls eine Dosisanpassung empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem Hennig® 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.

Amiodaron, Digoxin, Digitoxin: Erhöhtes Risiko einer Bradykardie.

Vorsicht ist geboten wenn diese mit Diltiazem kombiniert werden, besonders bei älteren Menschen und hoher Dosierung.

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

Diltiazem Hennig® 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 Diltiazem Hennig® 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-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 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.

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 Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol. Es wurden keine Studien durchgeführt.



HENNIG

Diltiazem Hennig® 90 mg retard

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle unten

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 Überdosierung

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

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems					Schwere allergische Reaktionen wie Eosinophilie und Lymphadenopathie	Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Hyperglykämie***	
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität, Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Verwirrtheit, Schlafstörung			Stimmungsänderungen (einschl. Depression)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel				Extrapyramidales Syndrom, Myoklonus
Herzerkrankungen		AV-Block** (I., II. oder III. Grad, Schenkelblock), Palpitationen,	Bradykardie**		SA-Block**, Hypotonie, Synkopen, Herzminutenvolumenabnahme oder Herzinsuffizienz	
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen	Orthostatische Hypotonie			Vaskulitis (einschl. leukozytoklastischer Vaskulitis)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation, Dyspepsie, Magenschmerzen, Übelkeit	Magen-Darm-Beschwerden (Erbrechen, Sodbrennen, Diarrhö)	Trockener Mund		Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen			Anstieg der Leberenzyme (Anstieg von AST, ALT, LDH, ALP, Gamma-GT) und der alkalischen Phosphatase als Zeichen einer akuten Leberschädigung*			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem, allergische Hautreaktionen wie Hautrötungen, Juckreiz und Exantheme		Urtikaria	Schwere allergische Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Lupuserythematoides-ähnliche Hautveränderungen	Lichtempfindlichkeit (einschl. lichenoides Erythem an der für die Sonne exponierten Hautbereiche), angioneurotisches Ödem, Ausschlag, Schwitzen, exfoliative Dermatitis, akute exanthematöse Pustulosis, gelegentliche Erythema desquamativum mit oder ohne Fieber

Fortsetzung auf Seite 4

Diltiazem Hennig® 90 mg retard



HENNIG

Fortsetzung Tabelle

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						Gynäkomastie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Potenzstörungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Unwohlsein Müdigkeit und Schwächegefühl				

Unter längerer Behandlung können Gingivahyperplasien auftreten (Mundhygiene beachten), die sich nach Absetzen von Diltiazem Hennig 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.

Sekundäre Giftelimination:

Kontinuierliche Membran-Plasmaseparation mittels Plasmapherese mit Humanalbumin.

Die im Krankenhaus einzuleitende Behandlung umfasst Magenspülung und/oder osmotische Diurese.

Reizleitungsstörungen können durch einen temporären Schrittmacher therapiert werden. Empfohlene korrigierende Behandlungen: Atropin, Vasokonstriktoren, Substanzen mit inotroper Wirkung, Glucagon und Calciumgluconat-Infusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Stoff- und Indikationsgruppe: Calciumantagonist

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, 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

Allgemeine Pharmakokinetik

Nach oraler Applikation wird Diltiazemhydrochlorid zu 80 bis 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 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 Metaboliten 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.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 13 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat Diltiazem Hennig® 90 mg retard	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}): [ng/ml]	87 ± 37	84 ± 44
Mittlere Verweildauer (MRT): [h]	8,8 ± 1,8	9,6 ± 2,1
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC): [ng · h/ml]	675 ± 270	828 ± 729

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (siehe Abbildung):

Siehe Abbildung auf Seite 5

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.



HENNIG

Diltiazem Hennig® 90 mg retard

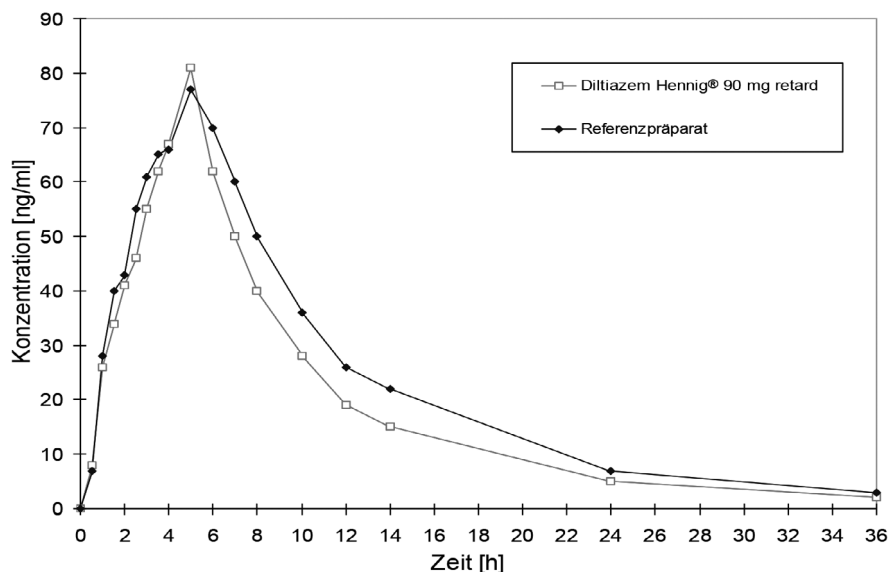


Abb.: Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Diltiazem Hennig® 90 mg retard im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (n = 13)

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, hydriertes Rizinusöl, Stearinsäure (Ph. Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 20, 50 und 100 Retardtabletten

„Unverkäufliches Muster“ mit 20 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG
Liebigstraße 1-2
65439 Flörsheim am Main
Telefon: (0 61 45) 5 08-0
Telefax: (0 61 45) 5 08-1 40
E-Mail: info@hennig-am.de
Internet: www.hennig-am.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

36496.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

09.01.1996

Datum der Verlängerung der Zulassung:

16.06.2003

10. STAND DER INFORMATION

10/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt