



**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

DiltaHEXAL® 60 mg Filmtabletten  
DiltaHEXAL® 90 mg Retardtabletten

Wirkstoff: Diltiazemhydrochlorid

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*DiltaHEXAL 60*

1 Filmtablette enthält 60 mg Diltiazemhydrochlorid.

*DiltaHEXAL 90 mg*

1 Retardtablette enthält 90 mg Diltiazemhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

*DiltaHEXAL 60*

Filmtablette

Weißer, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

*DiltaHEXAL 90 mg*

Retardtablette

Weißer, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

**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**

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien für Erwachsene:

Koronare Herzkrankheit

*DiltaHEXAL 60*

3-mal täglich 1 Filmtablette DiltaHEXAL 60 (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.

*DiltaHEXAL 90 mg*

2-mal täglich 1 Retardtablette DiltaHEXAL 90 mg (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.

Hypertonie

*DiltaHEXAL 60*

3-mal täglich 1 Filmtablette DiltaHEXAL 60 (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 DiltaHEXAL 60 vorsichtig dosiert werden.

*DiltaHEXAL 90 mg*

2-mal täglich 1 Retardtablette DiltaHEXAL 90 mg (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 DiltaHEXAL 90 mg vorsichtig dosiert werden.

**Art der Anwendung**

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

**Dauer der Anwendung**

Die Behandlung mit DiltaHEXAL ist in der Regel eine Langzeittherapie.

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

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

**4.3 Gegenanzeigen**

DiltaHEXAL darf nicht eingenommen werden bei

- 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
- akutem Herzinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, ausgeprägte Hypotonie, Linksherzinsuffizienz mit Lungenstauung)
- manifester Herzinsuffizienz
- Vorhofflimmern/-flattern und gleichzeitigem Vorliegen eines WPW-Syndroms (erhöhtes Risiko der Auslösung einer Kammertachykardie)
- Bradykardie (Ruhepuls unter 50 Schläge pro Minute)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- gleichzeitige intravenöse Gabe von Dantrolen (siehe Abschnitt 4.5)
- Kombination mit Ivabradin (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Betarezeptorenblockern während der Behandlung mit DiltaHEXAL 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 DiltaHEXAL 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 Kalziumkanalblocker verstärkt werden.

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

Wie auch andere Kalziumkanalblocker 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.

Bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus ist, aufgrund eines möglichen Anstiegs des Blutzuckerspiegels, eine sorgfältige Überwachung erforderlich.

Die Einnahme von Diltiazem kann Bronchospasmus einschließlich Asthma-Verschlechterung, besonders bei Patienten mit bereits bestehender bronchialer Hyperreaktivität, hervorrufen. Es wurde auch über Fälle nach einer Dosiserhöhung berichtet. Die Patienten sollten während der Therapie mit Diltiazem auf Anzeichen und Symptome einer beeinträchtigten Atmung überwacht werden.

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 DiltaHEXAL nicht einnehmen.

Hydriertes Rizinusöl kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

#### 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).

Ivabradin: Die gleichzeitige Anwendung von Ivabradin ist aufgrund der zusätzlichen Herzfrequenz senkenden Wirkung

von Diltiazem mit Ivabradin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Lithium: Diltiazem kann die Empfindlichkeit gegenüber Lithium verstärken (Neurotoxizität).

Diltiazemhydrochlorid kann die Wirkung von gleichzeitig verabreichten blutdrucksenkenden Arzneimitteln verstärken.

Amiodaron, Digoxin: Erhöhtes Risiko einer Bradykardie. Eine Kombination mit Diltiazem erfordert besondere Vorsicht, vor allem bei älteren Patienten und bei Anwendung hoher Dosen.

Bei gleichzeitiger Gabe von DiltaHEXAL 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 eventuell Auftreten einer Herzinsuffizienz und Herzversagen (synergistischer Effekt). Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazemhydrochlorid und diesen Arzneimitteln eine sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt. Diese Kombinationen dürfen nur unter intensiver klinischer und EKG-Überwachung angewendet werden, vor allem zu Beginn der Behandlung. Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Betarezeptorenblockern sollte während der Behandlung mit Diltiazemhydrochlorid unterbleiben (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem mit Betarezeptorenblockern wurde über Depression berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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 Statin-Toxizität erforderlich.

Die Plasmakonzentration von Phenytoin kann unter gleichzeitiger Behandlung mit Diltiazem ansteigen. Es wird daher empfohlen, die Plasmakonzentration von Phenytoin zu überwachen.

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, gegebenenfalls 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 Kalziumkanalblockern 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 Diltiazem-



hydrochlorid-Plasmaspiegels kommen. Patienten mit bestehender Therapie mit Diltiazem sollten bei der Einleitung oder beim Absetzen einer Therapie mit H<sub>2</sub>-Antagonisten sorgfältig überwacht werden. Es könnte eine Anpassung der Tagesdosis von Diltiazem erforderlich sein.

Bei gleichzeitiger Anwendung von DiltaHEXAL 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, eventuell 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.

DiltaHEXAL sollte daher nicht zusammen mit einem der oben genannten 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 DiltaHEXAL ansteigen. Unter einer Dauertherapie mit Ciclosporin A und Diltiazemhydrochlorid (oral) ist für die Konstanzhaltung 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 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.

Nach gleichzeitiger Einnahme von Diltiazem mit Ticagrelor erhöhte sich C<sub>max</sub> von Ticagrelor um 69% und AUC um einen Faktor von 2.7. C<sub>max</sub> des Metaboliten sank um 38% und AUC blieb unverändert.

Nach gleichzeitiger Einnahme von Diltiazem mit Cilostazol erhöhte sich AUC von Cilostazol um 44% und seine pharmakologische Aktivität um 19%. Aufgrund dieser Daten ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Grapefruitsaft kann die Diltiazem-Exposition erhöhen (1.2-fach). Patienten, die Grapefruitsaft trinken, sollten auf verstärkte Nebenwirkungen von Diltiazem hin überwacht werden. Wenn eine Interaktion vermutet wird, sollte Grapefruitsaft vermieden werden.

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 2 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 unum-

gänglich, muss abgestellt 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 aufgrund der gemeldeten Nebenwirkungen d.h. Schwindel (häufig) und Unwohlsein (häufig) 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 (≥ 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)

Nebenwirkungen siehe Tabelle auf Seite 4.

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

**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.



Nebenwirkungen

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					schwere allergische Reaktionen wie Eosinophilie und Lymphadenopathie	Thrombozytopenie
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität, Schlaflosigkeit, Halluzinationen, depressive Verstimmungszustände, Verwirrtheit, Schlafstörung			Stimmungsänderungen (einschließlich Depression)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Schwächegefühl				extrapyramidales Syndrom, Myoklonus
Herzerkrankungen		AV-Block** (I., II. oder III. Grades, Schenkelblock), Palpitationen, Knöchel- bzw. Beinödeme	Bradykardie**		SA-Block**, Hypotonie, Synkopen, Herzminutenvolumenabnahme oder Herzinsuffizienz	Sinusalrest, Herzstillstand (Asystole)
Gefäßerkrankungen		Flush	orthostatische Hypotonie			Vaskulitis (einschließlich leukozytoklastischer Vaskulitis)
Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						Bronchospasmus (einschließlich Asthma-Verschlechterung)
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), Lupus-erythematoides-ähnliche Hautveränderungen	Lichtempfindlichkeit (einschließlich lichenoider Keratose an den für die Sonne exponierten Hautbereichen), angio-neurotisches Ödem, Ausschlag, Schwitzen, exfoliative Dermatitis, akute exanthematöse Pustulosis, gelegentlich Erythema desquamativum mit oder ohne Fieber
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	peripheres Ödem	allgemeine Befindlichkeitsstörung				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Potenzstörungen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Hyperglykämie***	

\* 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.



#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome einer Überdosierung

Eine Überdosierung von Diltiazemhydrochlorid kann zu schwerer Hypotonie bis zu einem Kollaps, Bradykardie mit oder ohne isorhythmische Dissoziation, Herzinsuffizienz, Sinusarrest, 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.

Vorgeschlagene korrektive Behandlungen: Atropin, Vasopressoren, inotrope Wirkstoffe, Infusion von Glucagon und Kalziumgluconat

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

- Blutdruckabfall: Flachlagerung des Patienten, Volumensubstitution, gegebenenfalls 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), gegebenenfalls temporäre Schrittmachertherapie
- Zeichen einer Herzinsuffizienz: Rekompensation durch i.v.-Gabe von Herzglykosiden, Diuretika, gegebenenfalls Katecholaminen (z. B. Dopamin, Dobutamin)
- Herz-Kreislauf-Stillstand: externe Herzmassage, künstliche Beatmung, EKG-Überwachung, gegebenenfalls Schrittmachertherapie oder Defibrillation

Sekundäre Giftelimination: kontinuierliche Membran-Plasmaseparation mittels Plasmapherese mit Humanalbumin

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kalziumkanalblocker  
ATC-Code: C08DB01

Diltiazemhydrochlorid gehört zu der Gruppe der Kalziumkanalblocker. Diese Substanzen haben eine hemmende Wirkung auf den Kalziumeinstrom durch Zellmembranen. Diltiazemhydrochlorid wirkt als Kalziumkanalblocker an der glatten Muskulatur, insbesondere im Bereich der Gefäße. Diltiazemhydrochlorid verursacht infolge der Vasodilatation eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes, wo-

durch die Nachlast des Herzens verringert wird (Afterload-Senkung). Es kommt zu einer Blutdrucksenkung.

Diltiazemhydrochlorid hat als Kalziumkanalblocker 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 80-90 % 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 3-4 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 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 25-50 % 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 Fäzes 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 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

- mikrokristalline Cellulose
- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 6000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz
- Povidon K25
- hydriertes Rizinusöl
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Stearinsäure (Ph.Eur.)
- Titandioxid (E 171)

##### Hinweis für Diabetiker

1 Filmtablette/Retardtablette enthält weniger als 0,01 BE.

##### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

*DiltaHEXAL 60*  
4 Jahre

*DiltaHEXAL 90 mg*  
3 Jahre

##### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

*DiltaHEXAL 60*  
Nicht über 30 °C lagern.

*DiltaHEXAL 90 mg*  
Nicht über 25 °C lagern.

##### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/PP-Bliesterpackung

*DiltaHEXAL 60*  
Packungen mit 30, 50 und 100 Filmtabletten



*DiltaHEXAL 90 mg*

Packungen mit 30, 50 und 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

**7. INHABER DER ZULASSUNGEN**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*DiltaHEXAL 60*  
9303.00.00

*DiltaHEXAL 90 mg*  
8535.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

*DiltaHEXAL 60*  
24.08.1995 / 13.10.2003

*DiltaHEXAL 90 mg*  
03.05.1995 / 26.06.2006

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2018

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig