

**Datum:** 24.07.2012  
**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207  
**E-Mail:** ulrike.rehberger@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-120723-24832-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

## **Betreff: Diltiazem - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: DK/H/PSUR/0017/001), kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Diltiazem – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

### **Ergänzung Fachinformation**

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Sick Sinus-Syndrom oder AV-Block II. und III. Grades, außer bei Patienten mit funktionierendem Herzschrittmacher
- schwere Bradykardie (Herzfrequenz unter 40 Schläge/Minute)
- Linksherzinsuffizienz mit Lungenstauung
- gleichzeitige Anwendung von Dantrolen als Infusion (siehe Abschnitt 4.5)

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei Patienten mit eingeschränkter Linksherzinsuffizienz, Bradykardie (Risiko einer Verschlimmerung) oder AV-Block I. Grades, gemessen durch das EKG, (Risiko einer Verschlimmerung und selten eines kompletten Blocks) ist eine engmaschige Überwachung notwendig.

Vor einer Allgemeinanästhesie muss der Anästhesist über eine laufende Diltiazem-Behandlung informiert werden. Die im Zusammenhang mit Anästhetika vorkommende Dämpfung von Kontraktilität, Leitfähigkeit und Automatismus des Herzmuskels sowie die Gefäßerweiterung kann durch Calciumkanalblocker verstärkt werden.



Bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion können erhöhte Plasmakonzentrationen von Diltiazem beobachtet werden. Warnhinweise und Kontraindikationen sind genauestens zu beachten und zu Beginn der Behandlung ist eine sorgfältige Kontrolle besonders von Blutdruck und Herzfrequenz durchzuführen. Erforderlichenfalls ist die Dosis anzupassen.

Calciumkanalblocker, wie z.B. Diltiazem, können mit Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression in Verbindung stehen.

Wie andere Calciumkanalblocker hat Diltiazem eine hemmende Wirkung auf die Darmbeweglichkeit. Daher soll es bei Patienten mit dem Risiko einen Darmverschluss zu entwickeln mit Vorsicht angewendet werden. Tablettenrückstände aus Retardformulierungen des Produkts können im Stuhl des Patienten erscheinen; diese Befunde haben jedoch keine klinische Bedeutung.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf Diltiazem nur dann angewendet werden, wenn eine wirksame Empfängnisverhütung gewährleistet ist.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### **Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert:**

###### *Dantrolen (Infusion):*

Im Tierexperiment wurde bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil und Dantrolen i.v. regelmäßig letales Kammerflimmern beobachtet. Die Kombination von Calciumantagonisten und Dantrolen ist deshalb potenziell gefährlich (siehe Abschnitt 4.3).

##### **Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten:**

###### *Lithium:*

erhöhtes Risiko einer Lithium-induzierten Neurotoxizität.

###### *Nitratderivate:*

verstärkte hypotensive Wirkungen und Synkope (zusätzliche gefäßerweiternde Wirkungen):  
Bei allen Patienten die mit Calciumantagonisten behandelt wurden, soll die gleichzeitige Anwendung von Nitratderivaten nur mittels schrittweiser Dosiserhöhung erfolgen.

###### *Theophyllin:*

Erhöhung der zirkulierenden Theophyllin-Werte

###### *Alpha-Antagonisten:*

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung:  
Gleichzeitige Behandlung mit Alpha-Antagonisten kann eine Hypotonie hervorrufen oder verschlimmern. Die Kombination von Diltiazem mit einem Alpha-Antagonisten soll nur unter strenger Blutdruckkontrolle in Erwägung gezogen werden.

###### *Amiodaron, Digoxin:*

erhöhtes Risiko einer Bradykardie:

Vorsicht ist geboten, wenn diese mit Diltiazem kombiniert werden, besonders bei älteren Personen und wenn hohe Dosen angewendet werden.

###### *Betarezeptorenblocker:*

Möglichkeit einer Rhythmusstörung (ausgeprägte Bradykardie, Sinusarrest), sinuatrialer und atrioventrikulärer Erregungsleitungsstörung und einer Herzinsuffizienz (synergistische Wirkung). Diese





Kombination darf, insbesondere zu Beginn einer Behandlung, nur unter engmaschiger klinischer und EKG Kontrolle angewendet werden.

*Andere Antiarrhythmika:*

Da Diltiazem antiarrhythmische Eigenschaften hat, wird eine gleichzeitige Anwendung mit anderen Antiarrhythmika nicht empfohlen (zusätzliches Risiko für vermehrte kardiale Nebenwirkungen). Diese Kombination soll nur unter engmaschiger klinischer und EKG Kontrolle angewendet werden.

*Carbamazepin:*

Erhöhung der zirkulierenden Carbamazepin-Plasmaspiegel:

Es wird eine Messung der Carbamazepin-Plasmakonzentrationen empfohlen; falls erforderlich, ist die Dosis anzupassen.

*Rifampicin:*

Risiko einer Abnahme der Diltiazem-Plasmaspiegel nach Therapiebeginn mit Rifampicin:

Der Patient soll sorgfältig überwacht werden wenn die Rifampicin-Behandlung begonnen oder unterbrochen wird.

*H<sub>2</sub>-Antihistaminika (Cimetidin, Ranitidin):*

Erhöhung der Diltiazemkonzentrationen im Plasma. Patienten, die gerade eine Diltiazem-Therapie erhalten, sind sorgfältig zu überwachen, wenn eine Therapie mit H<sub>2</sub>-Antihistaminika begonnen oder unterbrochen wird. Eine Anpassung der täglichen Dosis von Diltiazem kann notwendig sein.

*Ciclosporin:*

Erhöhung der Ciclosporin-Blutspiegel:

Es wird empfohlen, die Ciclosporindosis zu reduzieren, die Nierenfunktion zu überwachen und die Ciclosporin-Blutspiegel zu messen. Während und nach der Kombinationstherapie ist die Dosis anzupassen.

**Allgemeine Informationen, die zu berücksichtigen sind:**

Aufgrund der möglichen additiven Wirkungen sind bei Patienten, die Diltiazem gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen erhalten, von denen bekannt ist, dass sie die kardiale Kontraktilität und/oder Erregungsleitung beeinflussen, besondere Vorsicht und eine sorgfältige Dosisanpassung erforderlich.

Diltiazem wird über CYP3A4 metabolisiert. Ein mäßiger (weniger als 2-facher) Anstieg der Diltiazem-Plasmakonzentration wurde in Fällen von gleichzeitiger Verabreichung mit einem stärkeren CYP3A4-Hemmer belegt. Diltiazem ist auch ein CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen CYP3A4-Substraten kann zu einem erhöhten Plasmaspiegel des jeweiligen gleichzeitig verabreichten Arzneimittels führen. Die gleichzeitige Anwendung von Diltiazem mit einem CYP3A4-Induktor kann zu einer Abnahme der Diltiazemkonzentration im Plasma führen.

*Benzodiazepine (Midazolam, Triazolam):*

Diltiazem erhöht signifikant die Plasmakonzentrationen von Midazolam und Triazolam und verlängert ihre Halbwertszeiten. Bei Patienten die Diltiazem anwenden ist besondere Vorsicht bei der Verschreibung von kurzwirksamen Benzodiazepinen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, geboten.

*Corticosteroide (Methylprednisolon):*

Hemmung der Metabolisierung von Methylprednisolon (CYP3A4) und Hemmung des P-Gykoproteins:

Die Patienten sind zu Beginn der Methylprednisolon-Behandlung zu überwachen. Eine Anpassung der Dosis von Methylprednisolon kann notwendig sein.

*Statine:*

Diltiazem ist ein CYP3A4-Hemmer und es hat sich gezeigt, dass es zu einem signifikanten Anstieg der AUC von einigen Statinen führt. Das Risiko von Myopathie und Rhabdomyolyse bedingt durch Statine, die über CYP3A4 metabolisiert werden, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem erhöht sein. Wenn



möglich, soll ein nicht über CYP3A4 metabolisiertes Statin gleichzeitig mit Diltiazem angewendet werden, ansonsten ist eine engmaschige Kontrolle auf Anzeichen und Symptome einer möglichen Statin-Toxizität erforderlich.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Diltiazem bei Schwangeren vor. Diltiazem zeigte bei bestimmten Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) Reproduktionstoxizität. Diltiazem darf daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Vor der Anwendung von Diltiazem muss eine mögliche Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf Diltiazem nur dann angewendet werden, wenn eine wirksame Empfängnisverhütung gewährleistet ist.

##### Stillzeit

Diltiazem tritt in die Muttermilch über. Diltiazem darf daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Aufgrund von möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Schwindelgefühl (häufig), Unwohlsein (häufig) kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Es sind jedoch keine Studien durchgeführt worden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

|   | Sehr häufig | Häufig  | Gelegentlich                     | Selten | Nicht bekannt   |
|---|-------------|---|----------------------------------|--------|---|
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> |             |   |                                  |        | Thrombozytopenie  |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i>                  |             |   | Nervosität,<br>Insomnie          |        | Stimmungsschwankungen<br>(einschließlich Depression)          |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>               |             | Kopfschmerzen,<br>Schwindel   |                                  |        | Extrapyramidale Syndrome                                      |
| <i>Herzerkrankungen</i>                             |             | AV-Block<br>(ersten,<br>zweiten oder<br>dritten Grades);<br>Schenkelblock,<br>Palpitationen | Bradykardie                      |        | Sinuatrial-Block,<br>Stauungsherzinsuffizienz                 |
| <i>Gefäßerkrankungen</i>                            |             | Flush   | Ortho-<br>statische<br>Hypotonie |        | Vaskulitis (einschließlich<br>leukozytoklastische Vaskulitis) |



|   |                 |  |  |                  |  |
|---|-----------------|--|--|------------------|--|
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>                      |                 | Obstipation, Dyspepsie, Magenschmerzen, Übelkeit | Erbrechen, Diarrhöe                              | Mund-trockenheit | Gingivahyperplasie   |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>                                |                 |  | Erhöhte Leberenzyme (AST, ALT, LDH, ALP Anstieg) |                  | Hepatitis  |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>           |                 | Erythem  |  | Urtikaria        | Photosensibilität (einschließlich lichenoider Keratose an licht-exponierten Hautarealen), angioneurotisches Ödem, Ausschlag, Erythema multiforme (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), Schwitzen, exfoliative Dermatitis, akute generalisierte exanthematöse Pustulosis, manchmal desquamatives Erythem mit oder ohne Fieber |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>        |                 |  |  |                  | Gynäkomastie   |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> | Periphere Ödeme | Unwohlsein                                       |  |                  |  |

#### 4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung von Diltiazem können ausgeprägter Blutdruckabfall, der bis zum Kollaps führen kann, Sinus-Bradykardie mit oder ohne isorhythmischer Dissoziation und AV-Blockierung auftreten.

Die Behandlung der Überdosierung im Spital wird eine Magenspülung und/oder eine osmotische Diurese beinhalten.

Reizleitungsstörungen können durch einen temporären Herzschrittmacher behandelt werden.

Vorgeschlagene Maßnahmen: Atropin, Vasopressoren, inotropen Substanzen, Glukagon und Calciumgluconat Infusion.

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

