

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diltiazem ratiopharm 60 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 60 mg Diltiazemhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 132,75 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger, geschwungener Bruchkerbe und Prägung „D/L“.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Dauerbehandlung der koronaren Herzkrankheit einschließlich chronisch-stabile Angina pectoris, vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal Angina) und Angina pectoris nach Herzinfarkt
- Dauerbehandlung der arteriellen Hypertonie

Diltiazem ratiopharm 60 mg-Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von Diltiazem hat individuell nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten zu erfolgen.

Als Dosierungsrichtlinie gilt 3 mal täglich 1 Tablette (180 mg/Tag).

Im Bedarfsfall kann die Dosis bis auf max. 3 mal 2 Tabletten täglich (360 mg/Tag) erhöht werden.

Bei Langzeittherapie wird nach Erreichen eines stabilen therapeutischen Effektes mit höherer Dosierung empfohlen, die Möglichkeit einer Dosisreduktion zu prüfen.

Falls erforderlich, ist Diltiazem bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung insbesondere nach Langzeittherapie oder Bypassoperationen aus Sicherheitsgründen nicht abrupt, sondern ausschleichend abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Ältere Patienten erhalten die übliche Dosierung. Erforderlichenfalls ist die Dosis in Abhängigkeit von der Verträglichkeit entsprechend anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhalten die übliche Dosierung. Erforderlichenfalls ist die Dosis in Abhängigkeit von der Verträglichkeit entsprechend anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit leicht und mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion erhalten die übliche Dosierung. Erforderlichenfalls ist die Dosis in Abhängigkeit von der Verträglichkeit entsprechend anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisreduktion empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Erfahrungen vor. Diltiazem ratiopharm 60 mg-Tabletten sollen daher nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit Flüssigkeit zu den Mahlzeiten eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herz-Kreislauf-Schock
- akuter Myokardinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz)
- mittelschwere und schwere Linksherzinsuffizienz (NYHA III und IV) mit Lungenstauung
- schwere Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen (Sick Sinus-Syndrom, SA-Block oder AV-Block II. und III. Grades), außer bei Patienten mit funktionierendem Herzschrittmacher
- Präexzitationssyndrom (z.B. Wolf-Parkinson-White-Syndrom oder kurzes PR-Syndrom) mit Vorhofflattern oder -flimmern (Gefahr der Auslösung einer Kammer tachykardie)
- schwere Bradykardie (Herzfrequenz unter 40 Schläge/Minute)
- Hypotonie (< 90 mmHg systolisch)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- gleichzeitige i.v. Gabe von Betarezeptorenblockern
- gleichzeitige Anwendung von Dantrolen als Infusion (siehe Abschnitt 4.5)
- Kombination mit Ivabradin (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige Anwendung mit Lomitapid (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diltiazem sollte mit Vorsicht bei asymptomatischer und leichter Linksherzinsuffizienz (NYHA I - II), Bradykardie (Risiko einer Verschlimmerung) sowie SA- oder AV-Block I. Grades oder verlängertem PR-Intervall im Elektrokardiogramm, gemessen durch das EKG, und intraventrikulären Leitungsstörungen (z. B. Links- oder Rechtsschenkelblock) (Risiko einer Verschlimmerung und selten eines kompletten Blocks) angewendet werden. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung notwendig.

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 älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion können erhöhte Plasmakonzentrationen von Diltiazem beobachtet werden. Warnhinweise und Kontraindikationen sind genauestens zu beachten. Diese Patienten sind daher zu Beginn der Behandlung sorgfältig bezüglich Blutdruck und Herzfrequenz zu überwachen; erforderlichenfalls ist die Dosis anzupassen.

Falls erforderlich, sollte Diltiazem bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung insbesondere nach Langzeittherapie oder Bypassoperationen aus Sicherheitsgründen nicht abrupt, sondern ausschleichend abgesetzt werden, um ein Wiederauftreten von Angina-pectoris-Anfällen zu verhindern.

Bei Langzeittherapie empfiehlt sich eine Kontrolle der Leberparameter besonders bei prädisponierten Patienten.

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 kann durch Calciumkanalblocker verstärkt werden.

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 sollte es bei Patienten mit 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.

Aufgrund von *In-Vivo*- und *In-Vitro*-Studien können bei längerfristiger Verabreichung von Diltiazem reversible Störungen der männlichen Fertilität nicht ausgeschlossen werden.

Über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Erfahrungen vor. Diltiazem ratiopharm 60 mg-Tabletten sollen daher nicht angewendet werden.

Sonstiger Bestandteil

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Diltiazem ratiopharm 60 mg-Tabletten nicht einnehmen.

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. Bei gleichzeitiger Gabe von Diltiazem mit Dantrolen i.v. beim Menschen wurde myokardiale Depression und kardiogener Schock beobachtet. Die Kombination von Calciumantagonisten und Dantrolen als Infusion ist deshalb potenziell gefährlich (siehe Abschnitt 4.3).

Ivabradin: Die gleichzeitige Gabe von 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).

Die i.v. Gabe von Betarezeptorenblockern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten:

Lithium: erhöhtes Risiko einer Lithium-induzierten Neurotoxizität.

Nitratderivate: verstärkte hypotensive Wirkungen und Synkope (zusätzlich gefäßerweiternde Wirkungen): Bei allen Patienten die mit Calciumantagonisten behandelt werden, sollte 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 sollte nur unter strenger Blutdruckkontrolle in Erwägung gezogen werden.

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Neuroleptika: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.

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.

Ein erhöhtes Risiko für Depression wurde berichtet, wenn Betarezeptorenblocker zusammen mit Diltiazem verabreicht werden.

Andere Antiarrhythmika: Da Diltiazem antiarrhythmische Eigenschaften hat, wird eine gleichzeitige Anwendung mit anderen Antiarrhythmika nicht empfohlen. Diese Kombination sollte nur unter engmaschiger klinischer und EKG Kontrolle angewendet werden.

Bestimmte Inhalationsnarkotika:

Bei gleichzeitiger Anwendung kann es zu Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen (AV-Blockierung, Bradykardie), Hypotonie oder Herzinsuffizienz kommen.

Carbamazepin: Erhöhung der zirkulierenden Carbamazepin-Plasmaspiegel:

Es wird eine Messung der Carbamazepin-Plasmakonzentrationen empfohlen; falls erforderlich, sollte die Dosis angepasst werden.

Rifampicin: Risiko einer Abnahme der Diltiazem-Plasmaspiegel nach Therapiebeginn mit Rifampicin. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden, wenn die Rifampicin-Behandlung begonnen oder unterbrochen wird.

H₂-Antihistaminika (Cimetidin, Ranitidin): Erhöhung der Diltiazemkonzentrationen im Plasma. Patienten, die gerade eine Diltiazem-Therapie erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden, wenn eine Therapie mit H₂-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.

Nifedipin: Diltiazem vermindert die Clearance von Nifedipin. Bei gleichzeitiger Behandlung ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten, evtl. eine Dosisreduktion von Nifedipin angezeigt.

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 eine Abnahme des Diltiazemkonzentrationen im Plasma führen.

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

Muskelrelaxanzien vom Curaretyp: Diltiazem kann die neuromuskuläre Blockade verstärken.

Benzodiazepine (Midazolam, Triazolam): Diltiazem erhöht signifikant das Plasmakonzentrationen von Midazolam und Triazolam und verlängert ihre Halbwertszeit. Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von kurzwirksamen Benzodiazepinen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, an Patienten, die Diltiazem anwenden.

Corticosteroide (Methylprednisolon): Hemmung der Metabolisierung von Methylprednisolon (CYP3A4) und Hemmung des P-Glykoproteins: Die Patienten sollten zu Beginn der Methylprednisolon-Behandlung überwacht werden. 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 aufgrund von Statinen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, bedingte Risiko von Myopathie und Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem gesteigert werden. Wenn möglich, sollte 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.

Sulfinpyrazon, Phenobarbital: Es kann zu einer Verminderung der Plasmaspiegel und damit einer verringerten Wirksamkeit von Diltiazem kommen.

Calciumsalze, Vitamin D: Erhöhte Calcium-Konzentrationen im Serum können zu einer Abschwächung der Wirkung von Diltiazem führen.

Hinweise

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und Midazolam oder Alfentanil kann postoperativ die tracheale Extubationszeit verlängert werden.

Nach Transplantationen besonders zu beachten:

Der Plasmaspiegel von Ciclosporin A, Tacrolimus oder Sirolimus kann unter gleichzeitiger Behandlung mit Diltiazem ansteigen. Unter einer Dauertherapie mit Ciclosporin A oder Tacrolimus und Diltiazem (oral) ist für die Konstanthaltung des Ciclosporin-A- und Tacrolimus-Spiegels eine Reduktion der Dosierung dieser Arzneimittel erforderlich. Die Dosisreduktion von Ciclosporin A hat individuell unter Kontrolle des Ciclosporin-A-Spiegels mit einer spezifischen Methode (z. B. mittels monoklonaler Antikörper) zu erfolgen; während und nach der Kombinationstherapie ist die Dosis anzupassen. Bei Sirolimus wird zunächst eine sorgfältige Überwachung des Blutspiegels und ggf. eine Dosisanpassung empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es stehen 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 (siehe Abschnitt 4.3). 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 (siehe Abschnitt 4.3).

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

Aufgrund von möglichen Nebenwirkungen 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.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems</i>					Schwere allergische Reaktionen wie Eosinophilie und Lymph- adenopathie	Thrombo- zytopenie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</i>					Hyper- glykämie. Dies sollte vor allem bei Patienten mit einem Diabetes mellitus beachtet werden.	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>			Nervosität, Insomnie, Halluzina- tionen			Stimmungs- schwankun- gen (einschließ- lich Depression)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Kopf- schmerzen, Schwindel, Müdigkeit,				Extra- pyramidale Syndrome

		Schwäche- gefühl				
<i>Herz- erkrankungen</i>		AV-Block (ersten, zweiten oder dritten Grades); Schenkelblock, Palpitationen	Bradykardie		Hypotonie, Synkope, Herz- minuten- volumen- abnahme	SA-Block, Stauungs- herz- insuffizienz
<i>Gefäß- erkrankungen</i>		Flush	Ortho- statische Hypotonie			Vaskulitis (einschließ- lich leukozyto- klastische Vaskulitis)
<i>Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts</i>		Obstipation, Dyspepsie, Magen- schmerzen, Übelkeit	Erbrechen, Diarrhö, Sodbrennen	Mund- trocken- heit		Gingiva- hyperplasie
<i>Leber- und Gallen- erkrankungen</i>			Erhöhte Leber- enzyme (AST, ALT, γ-GT, LDH, ALP Anstieg); es empfiehlt sich daher, die Leber- parameter in regel- mäßigen Abständen zu über- wachen.			Hepatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes</i>		Erythem, Exanthem		Urtikaria	Lupus erythema- todes- ähnliche Hautver- änderungen	Photo- sensibilität (einschließlich lichenoide Keratose an licht- exponierten Hautarealen), angio- neurotisches Ödem Rash, Erythema multiforme (einschließlich Stevens- Johnson- Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), Schwitzen, exfoliative Dermatitis,

						akute generalisierte exanthematöse Pustulosis, manchmal desquamatives Erythem mit oder ohne Fieber, Lupus- ähnliches Syndrom
<i>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</i>					Potenz- störungen	Gynäkomastie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort</i>	Periphere Ödeme	Unwohlsein				

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die klinischen Wirkungen einer akuten Überdosierung können schwere Hypotonie, die zum Kollaps und zu einer akuten Nierenschädigung führt, kardiale Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen (Sinusbradykardie mit oder ohne isorhythmische Dissoziation, AV-Blockierung) Sinusknotenstillstand, Störung der atrioventrikulären Überleitung, Herz-Kreislauf-Schock, Herzstillstand, Koma und plötzlichen Tod beinhalten.

Die Behandlung der Überdosierung ist abhängig von Art und Schweregrad der Symptome. Neben einer Magenspülung, osmotischen Diurese oder der Gabe von Adsorbentien (Aktivkohle) können folgende Maßnahmen erforderlich werden:

Blutdruckabfall:

Geeignete Lagerung des Patienten, Volumensubstitution, ggf. Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin, Glucagon.

Bradykardie, AV-Block II. oder III. Grades:

Atropin, Isoprenalin, Orciprenalin, ggf. Schrittmachertherapie.

Abnahme des Herzminutenvolumens oder Auftreten von Herzinsuffizienz:

Dopamin, Dobutamin, Diuretika.

Herz-Kreislauf-Stillstand:

Externe Herzmassage, künstliche Beatmung, EKG-Überwachung, nachfolgend intensivmedizinische Maßnahmen wie Defibrillation oder Schrittmachertherapie.

Toxische Symptome lassen sich darüberhinaus ggf. durch i.v. Gaben von Calciumglukonat-Lösung behandeln.

Eine Wirkstoffelimination durch Hämodialyse ist auf Grund der hohen Proteinbindung (ca. 80%) nicht möglich.

Ein spezifisches Antidot ist bisher nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumkanalblocker, selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegender Herzwirkung, Benzothiazepin-Derivate

ATC-Code: C08DB01

Wirkmechanismus

Diltiazem gehört zur Wirkstoffgruppe der Calciumantagonisten (Calciumkanalblocker). Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Hemmung des Calciumeinstroms in die Zellen des Herzwebes (Erregungsbildungs- und -leitungssystem, Arbeitsmyokard) und der glatten Gefäßmuskulatur.

Diltiazem wirkt antianginös durch Dilatation der Koronararterien und Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs aufgrund der Verringerung der Nachlast.

Diltiazem wirkt antihypertensiv durch periphere Vasodilatation und Senkung des systemischen Gefäßwiderstandes.

Diltiazem wirkt antiarrhythmisch vor allem durch die Hemmung der Erregungsleitung im AV-Knoten. Die Erregungsleitung im normalen Vorhof- und Ventrikelmuskulatur wird nicht beeinträchtigt. Die Impulsbildung im normalen Sinusknoten wird kaum beeinflusst. Bei Funktionsstörungen des Sinusknotens kann es jedoch zu einem Sinusstillstand oder zu einem sinuaurikulären Block kommen.

Die negativ inotrope Wirkung ist im therapeutischen Dosisbereich und bei normaler Herzfunktion nicht von Bedeutung, da sie durch die Senkung der Nachlast und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs sowie der reflektorisch gesteigerten Sympathikusaktivität kompensiert wird.

Untersuchungen an Patienten mit Angina pectoris haben gezeigt, dass bei Kombination von Diltiazem mit Nitraten ein additiver Effekt zu erzielen war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Diltiazem wird fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert; die Bioverfügbarkeit liegt aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Effektes bei etwa 40 – 50%.

Die Kinetik von Diltiazem ist nicht linear, d. h. die Bioverfügbarkeit nimmt mit ansteigender Dosis überproportional zu.

Verteilung

Diltiazem wird zu ca. 70-80% an Plasmaproteine (ca. 35-40% an Albumin) gebunden.

Biotransformation

Diltiazem wird in der Leber weitgehend durch Cytochrom P450 mischfunktionelle Oxidasen metabolisiert. Nur 2-4% finden sich unverändert im Urin. 2 Metaboliten, Desacetyldiltiazem und N-Demethyldiltiazem, weisen eine abgeschwächte pharmakologische Wirkung auf.

Elimination

Diltazem bzw. seine Metabolite werden biliär und renal ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt im Bereich von 4 – 10 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz kann die Bioverfügbarkeit erhöht und die Elimination verzögert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Mutagenität und Carcinogenität ergaben kein für den Menschen relevantes Risiko.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Mäusen, Ratten und Kaninchen zeigten eine erhöhte Embryo- und Fetoletalität sowie Skelettanomalien. Bei Ratten kam es zu einer erhöhten perinatalen Mortalität der Jungtiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Methylhydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVDC-/Aluminiumfolie zu 20 und 50 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22000

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Juni 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

06.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig