

Diltiazem-ratiopharm[®] 60 mg Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Diltiazem-ratiopharm[®] 60 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 60 mg Diltiazemhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runde, bikonvexe Tablette mit Bruchkerbe auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische koronare Herzkrankheit:

- chronisch stabile Angina pectoris (Belastungs-Angina)
- instabile Angina pectoris (Crescendo-Angina, Ruhe-Angina)
- 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

3-mal täglich 1 Tablette (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

3-mal täglich 1 Tablette (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 Dosisverringerng zu überprüfen.

Eingeschränkte Leber- und/oder Nierenfunktion

Bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten muss Diltiazemhydrochlorid vorsichtig dosiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Diltiazemhydrochlorid ist in der Regel eine Langzeittherapie.

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

Ein Absetzen der Therapie mit Diltiazem 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, sofern der Patient nicht Träger eines Herzschrittmachers ist
- Sinusknotensyndrom, sofern der Patient nicht Träger eines Herzschrittmachers ist
- SA-Block II. oder III. Grades
- kardiogener Schock
- akutem Herzinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, ausgeprägte Hypotonie, Linksherzinsuffizienz)
- Linksherzinsuffizienz mit Lungenstauung
- manifeste Herzinsuffizienz
- Vorhofflimmern/-flattern und gleichzeitigem Vorliegen eines WPW-Syndroms (erhöhtes Risiko der Auslösung einer Kamertachykardie)
- ausgeprägte Bradykardie (Ruhepuls unter 50 Schläge pro Minute)
- gleichzeitige Gabe einer Dantrolen-Infusion (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige Gabe von Ivabradin (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige Anwendung mit Lomitapid (siehe Abschnitt 4.5)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Beta-Rezeptorenblockern während der Behandlung mit Diltiazem sollte unterbleiben (siehe Abschnitt 4.5).

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).
- gleichzeitiger oraler Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern (siehe Abschnitt 4.5).

Eine engmaschige Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion, Bradykardie (Risiko einer Exazerbation) oder mit AV-Block 1. Grades oder verlängertem PR-Intervall im Elektrokardiogramm (Risiko einer Exazerbation und selten eines vollständigen Blocks).

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.

Vor Allgemeinanästhesie muss der Anästhesist über die Einnahme von Diltiazem informiert werden. Die Hemmung der kardialen Kontraktilität, der kardialen Überleitung und des Herzrhythmus sowie die Gefäßdilataion, die sich im Zusammenhang mit Anästhetika ergeben, können durch Calciumantagonisten verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz können erhöhte Plasmaspiegel von Diltiazem beobachtet werden. Es wird empfohlen, Gegenanzeigen und Vorsichtsmaßnahmen strikt zu beachten und besonders zu Beginn der Behandlung insbesondere die Herzfrequenz streng zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.2).

Calciumkanalblocker wie z. B. Diltiazem können mit Stimmungsänderungen bis hin zur Depression einhergehen.

Wie andere Calciumantagonisten hat Diltiazem eine hemmende Wirkung auf die Darmmotilität. Aus diesem Grund ist es im Fall von Patienten, bei denen das Risiko eines Darmverschlusses besteht, mit Vorsicht anzuwenden.

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, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Diltiazem-ratiopharm[®] 60 mg Tabletten* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen mit diesem Arzneimittel müssen beachtet werden:

Diltiazem-ratiopharm[®] 60 mg Tabletten

ratiopharm

Gleichzeitige Anwendung aus Sicherheitsgründen kontraindiziert

Dantrolen (Infusion): Beim Tier werden bei gleichzeitiger Verabreichung von Verapamil und Dantrolen i.v. regelmäßig Fälle von tödlichem Kammerflimmern beobachtet. Die Kombination eines Calciumantagonisten mit Dantrolen ist daher potenziell gefährlich (siehe Abschnitt 4.3).

Ivabradin: Die gleichzeitige Anwendung mit Ivabradin ist wegen der zusätzlichen herzfrequenzsenkenden Wirkung von Diltiazem auf Ivabradin 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).

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Lithium:

Risiko einer erhöhten Neurotoxizität von Lithium.

Theophyllin:

Erhöhung der Theophyllin-Plasmaspiegel.

Nitratverbindungen:

Steigerung der blutdrucksenkenden Wirkung und Schwächeanfälle (zusätzliche gefäßerweiternde Wirkung).

Bei allen Patienten, die mit Calciumantagonisten behandelt werden, ist die Dosierung von Nitratverbindungen schrittweise zu steigern.

Alpha-Antagonisten:

Steigerung des blutdrucksenkenden Effekts.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Diltiazem und Alpha-Antagonisten kann eine Hypotonie auftreten oder verstärkt werden. Die Kombination von Diltiazem mit einem Alpha-Antagonisten sollte nur unter strenger Überwachung des Blutdrucks in Betracht gezogen werden.

Nifedipin:

Verminderte Clearance von Nifedipin.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Nifedipin ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten, eventuell 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.

Beta-Rezeptorenblocker:

Möglichkeit von Herzrhythmusstörungen (übermäßige Bradykardie, Sinusarrest), Störungen der sinuatrialen und atrioventrikulären Reizleitung und Herzinsuffizienz (synergistischer Effekt). Eine solche Kombination erfordert - insbesondere zu Beginn der Behandlung - eine strikte klinische und EKG-Überwachung.

Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Beta-Rezeptorenblockern sollte während der Behandlung mit Diltiazem unterbleiben (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und Beta-Rezeptorenblockern wurde über ein erhöhtes Risiko von Depressionen berichtet.

Andere Antiarrhythmika:

Da Diltiazem antiarrhythmische Eigenschaften besitzt, wird eine gleichzeitige Verabreichung mit anderen Antiarrhythmika nicht empfohlen (zusätzliches Risiko von erhöhten kardialen Nebenwirkungen). Diese Kombination sollte nur unter sorgfältiger klinischer und EKG-Überwachung durchgeführt werden.

Carbamazepin:

Erhöhung der zirkulierenden Carbamazepin-Plasmaspiegel.

Die Carbamazepin-Plasmaspiegel sollten regelmäßig kontrolliert und die Dosierung falls erforderlich angepasst werden.

Rifampicin:

Risiko einer Senkung der Diltiazem-Plasmaspiegel nach Beginn einer Therapie mit Rifampicin.

Zu Beginn und beim Absetzen der Behandlung mit Rifampicin empfiehlt sich eine engmaschige Überwachung des Patienten.

H₂-Rezeptor-Antagonisten (Cimetidin, Ranitidin):

Erhöhung der Plasmaspiegel von Diltiazem.

Patienten, die mit Diltiazem behandelt werden, müssen zu Beginn oder beim Abbruch einer H₂-Rezeptor-Antagonisten-Behandlung engmaschig überwacht werden. Eine Anpassung der Tagesdosis von Diltiazem kann erforderlich sein.

Diltiazem-ratiopharm[®] 60 mg Tabletten

ratiopharm**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.

Alfentanil:

Die Plasmaspiegel von Alfentanil können ansteigen.

Deshalb sollte vorsorglich auf die Symptome einer Überdosierung dieses Arzneimittels geachtet werden, gegebenenfalls Plasmaspiegel bestimmt und falls notwendig, eine Reduzierung der Dosis vorgenommen werden.

Midazolam oder Alfentanil:

Postoperativ kann die tracheale Extubationszeit verlängert sein.

Inhalationsanästhetika:

In seltenen Fällen kann es zu einer Hypotonie oder einer Bradykardie kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Zu berücksichtigende allgemeine Informationen

Aufgrund potenzieller additiver Wirkungen sind bei Patienten, die Diltiazem zusammen mit anderen, erfahrungsgemäß die Herzkontraktilität und/oder Reizleitung beeinträchtigenden Substanzen, erhalten, Vorsichtsmaßnahmen sowie eine sorgfältige Dosierung erforderlich.

Diltiazem kann die Wirkung von gleichzeitig verabreichten blutdrucksenkenden Arzneimitteln verstärken.

Diltiazem wird über CYP3A4 verstoffwechselt. In Fällen der gleichzeitigen Verabreichung stärkerer CYP3A4-Hemmer wurde ein mäßiger (weniger als 2-facher) Anstieg des Plasmaspiegels von Diltiazem dokumentiert. Diltiazem ist auch ein CYP3A4-Isoform-Hemmer. Wird Diltiazem gleichzeitig mit anderen CYP3A4-Substraten verabreicht, kann dies zu einer Erhöhung der Konzentration der gleichzeitig verabreichten Substanzen führen. Wird Diltiazem gleichzeitig mit einem CYP3A4-Induktor verabreicht, kann der Plasmaspiegel von Diltiazem sinken.

Benzodiazepine (Midazolam, Triazolam, Diazepam):

Diltiazem erhöht die Plasmaspiegel von Midazolam und Triazolam signifikant und verlängert deren Halbwertszeit.

Bei Patienten, die Diltiazem einnehmen, müssen im Fall der Verschreibung kurz wirksamer Benzodiazepine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

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

Kortikosteroide (Methylprednisolon):

Die Verstoffwechslung von Methylprednisolon (CYP3A4) und das P-Glykoprotein werden gehemmt: Der Patient muss bei Einleitung einer Behandlung mit Methylprednisolon überwacht werden.

Unter Umständen muss die Methylprednisolon-Dosis angepasst werden.

Statine:

Diltiazem ist ein CYP3A4-Hemmer, der nachweislich die AUC bestimmter Statine signifikant erhöht.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem kann sich das Myopathie- und Rhabdomyolyserisiko durch CYP3A4-verstoffwechelte Statine erhöhen. Wenn möglich sollte zusammen mit Diltiazem nur ein Statin eingesetzt werden, das nicht über CYP3A4 verstoffwechselt wird. Andernfalls ist eine strenge Überwachung erforderlich, um Anzeichen und Symptome einer potenziellen Statintoxizität zu erkennen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen unzureichende Erfahrungen über eine Anwendung von Diltiazem an Schwangeren vor. In 2 Fällen wurde nach der Einnahme von Diltiazem im 1. Trimenon über kardiovaskuläre Defekte bei Neugeborenen berichtet. Tierstudien mit Diltiazem haben eine Reproduktionstoxizität einschließlich teratogener Effekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist die Einnahme von Diltiazem in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist vor einer Diltiazem-Behandlung eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen. Während der Behandlung mit Diltiazem sollen geeignete Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung getroffen werden.

Diltiazem-ratiopharm[®] 60 mg Tabletten

ratiopharm

Stillzeit

Da Diltiazem in die Muttermilch übergeht, ist eine Anwendung von Diltiazem in der Stillzeit kontraindiziert. Ist eine Anwendung von Diltiazem in der Stillzeit unumgänglich, muss abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Aufgrund von berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie z. B. Schwindel (häufig) und Unwohlsein (häufig), kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt sein. Es wurden jedoch keine Studien durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					schwere allergische Reaktionen wie Eosinophilie und Lymphadenopathie	Thrombozytopenie
Endokrine Erkrankungen					Hyperglykämie. Dies sollte vor allem bei Patienten mit Diabetes mellitus beachtet werden.	
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität, Schlaflosigkeit, Halluzinationen			Stimmungsänderungen, einschl. Depression (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit				extrapyramidales Syndrom
Herzerkrankungen		atrioventrikulärer Block (evtl. I., II. oder III. Grades; Schenkelblock kann auftreten), Palpitationen	Bradykardie		Synkopen	sinoatrialer Block, kongestive Herzinsuffizienz
Gefäßkrankungen		Hitzewallungen	orthostatische Hypotonie			Vaskulitis (einschl. leukozytoklastischer Vaskulitis)

Diltiazem-ratiopharm[®] 60 mg Tabletten

ratiopharm

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation (siehe Abschnitt 4.4), Dyspepsie, Gastralgie, Übelkeit	Erbrechen, Durchfall	trockener Mund		Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen			Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT, γ -GT, LDH, ALP)			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythema, Pruritus (Juckreiz)		Urtikaria	Lupus erythematoses-ähnliche Hautveränderung	Photosensibilität (einschl. Keratosis lichenoides auf sonnenexponierten Hautbereichen), angioneurotisches Ödem, Ausschlag, Erythema multiforme (einschl. Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse), Transpiration, exfoliative Dermatitis, akute generalisierte exanthematische Pustulose, manchmal schuppende, evtl. fieberhafte Erytheme, Lupus-ähnliches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Potenzstörungen	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	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 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 bei Überdosierung

Die klinischen Wirkungen einer akuten Überdosierung können schwere Hypotonie, die zum Kollaps und zu einer akuten Nierenschädigung führt, Sinusbradykardie mit oder ohne isorhythmische Dissoziation, Sinusknotenstillstand, Herzinsuffizienz, Störung der atrioventrikulären Überleitung und Herzstillstand beinhalten.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist bisher nicht bekannt. Die Gegenmaßnahmen richten sich nach der klinischen Symptomatik. Die vitalen Parameter müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen überwacht bzw. korrigiert werden.

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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumantagonist

ATC-Code: C08DB01

Diltiazem gehört zu der Gruppe der Calciumantagonisten, die eine hemmende Wirkung auf den Calciumeinstrom durch Zellmembranen haben.

Diltiazem wirkt als Calciumantagonist an der glatten Muskulatur, insbesondere im Bereich der Gefäße. Diltiazem verursacht infolge der Vasodilatation eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes, wodurch die Nachlast des Herzens verringert wird (Afterload-Senkung). Es kommt zu einer Blutdrucksenkung.

Diltiazem hat als Calciumantagonist auch einen deutlichen Effekt auf das Myokard. In therapeutischen Dosierungen hat Diltiazem eine direkt negativ chronotrope Herzwirkung, so dass ein reflektorischer Frequenzanstieg gehemmt wird. Auch verzögert Diltiazem die atrioventrikuläre Erregungsüberleitung. Im Bereich des Arbeitsmyokards kann es zu einem negativ inotropen Effekt kommen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Diltiazem zu 80-90 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Diltiazem unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus, so dass die systemische Verfügbarkeit nur bei etwa 40 % liegt. Maximale Plasmakonzentrationen von Diltiazem werden bei oraler Gabe nach 3-4 Stunden erreicht. Das Verteilungsvolumen von Diltiazem beträgt ca. 5 l/kg KG. Die Plasmaproteinbindung liegt bei etwa 70-85 %, wobei 35-40 % an Albumin gebunden sind.

Für Diltiazem, das nahezu vollständig in der Leber metabolisiert wird, wurden folgende Biotransformationswege nachgewiesen:

- Desacetylierung zum primären Metaboliten I
- Oxidative O- und N-Demethylierung
- 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 Diltiazems. Die weiteren Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Bei Vorliegen von Leberfunktionsstörungen ist mit einer verzögerten Metabolisierung zu rechnen.

Diltiazem 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 Diltiazem beträgt im Durchschnitt 6 Stunden, kann jedoch im Bereich von 2-11 Stunden variieren.

Die Eliminationshalbwertszeit von Diltiazem kann insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verlängert sein.

Bei wiederholter Applikation zeigt Diltiazem 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.

Diltiazem hatte bei Mäusen, Ratten und Kaninchen embryonale 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.

Diltiazem-ratiopharm[®] 60 mg Tabletten

ratiopharm

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose

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

Packung mit 30 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

37031.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Mai 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Januar 2005

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

Diltiazem-ratiopharm[®] 60 mg Tabletten

ratiopharm

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Diltiazem-ratiopharm® 60 mg Tabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Diltiazem-ratiopharm® 60 mg Tabletten

Für Diltiazem-ratiopharm® 60 mg Tabletten wurde im Jahr 1993 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 20 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Diltiazem nach Einmalgabe von 1 Tablette Diltiazem-ratiopharm® 60 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat:

	Diltiazem-ratiopharm® 60 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	72,82 ± 25,22	70,63 ± 24,48
t _{max} [h]	3,05 ± 0,60	3,33 ± 1,20
AUC [h x ng/ml]	456,14 ± 160,12	445,49 ± 175,13

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

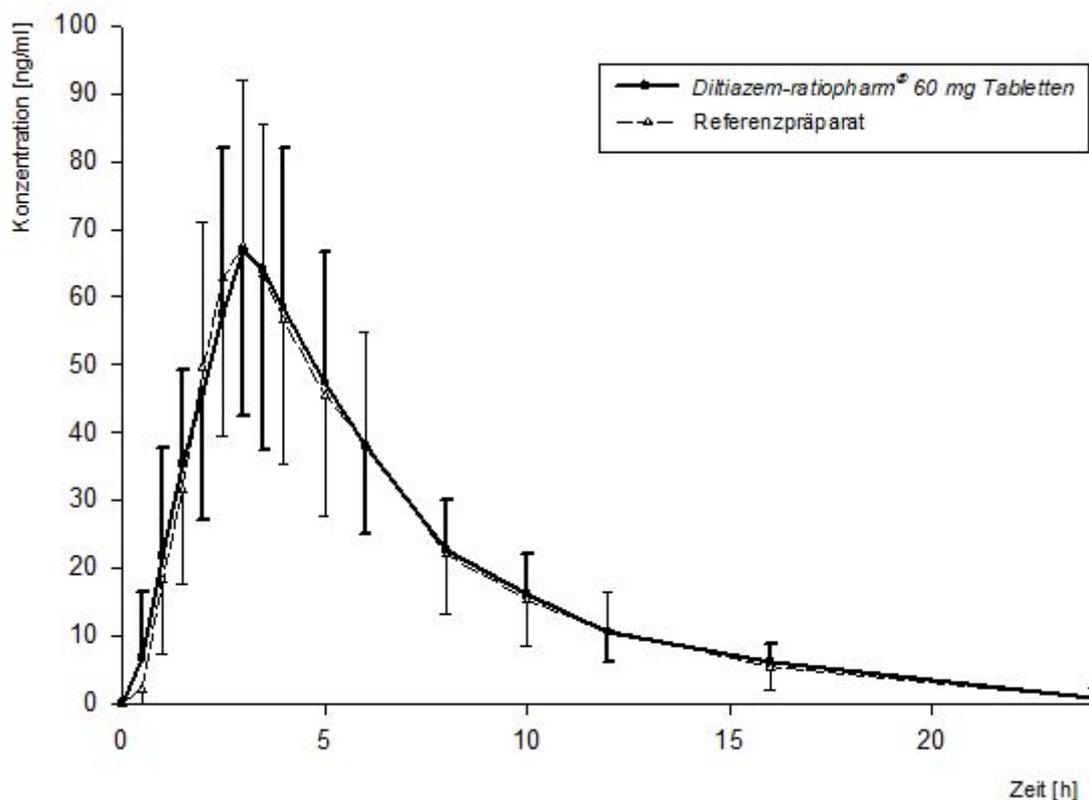


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Diltiazem nach Einmalgabe von 1 Tablette Diltiazem-ratiopharm® 60 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzscheidung

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von Diltiazem-ratiopharm® 60 mg Tabletten im Vergleich zum Referenzpräparat: 102,2 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).