

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALTIAZEM 60 mg compresse a rilascio modificato
ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato
ALTIAZEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato
ALTIAZEM 50 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ALTIAZEM 60 mg compresse a rilascio modificato

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: diltiazem cloridrato 60 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio e olio di ricino idrogenato

ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: diltiazem cloridrato 120 mg

Eccipienti con effetti noti: saccarosio

ALTIAZEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Ogni capsula contiene una miscela di microgranuli a rilascio immediato e a rilascio prolungato

Ogni capsula contiene:

Principio attivo: diltiazem cloridrato 300 mg

ALTIAZEM 50 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Ogni flacone contiene:

Principio attivo: diltiazem cloridrato 50 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili a rilascio modificato

Compresse rivestite a rilascio prolungato

Capsule rigide a rilascio prolungato

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ALTIAZEM 60 mg compresse a rilascio modificato, ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato, ALTIAZEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

- Trattamento dell'angina pectoris da sforzo, post infartuale e vasospastica (angina di Prinzmetal).
- Trattamento dell'ipertensione arteriosa di grado lieve e moderato.

ALTIAZEM 50 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

Protezione del miocardio in corso di ischemia acuta da spasmo coronarico o da occlusione coronarica non funzionale.

Protezione del miocardio in corso di chirurgia cardiaca in circolazione extracorporea.

Tachicardia giunzionale parossistica. Fibrillazione e flutters atriali rapidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

ALTIAZEM 60 mg compresse a rilascio modificato:

Angina pectoris:

1 compressa tre volte al giorno, ad intervalli regolari. Se necessario, la dose potrà essere aumentata fino a due compresse tre volte al giorno in base al parere del Medico.

Ipertensione:

Da mezza ad una compressa tre volte al giorno.

Nei pazienti anziani ed in quelli con insufficienza renale od epatica o che necessitano di due farmaci anti-ipertensivi la dose iniziale sarà di mezza compressa tre volte al giorno.

ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato:

Angina pectoris e ipertensione:

Una compressa ogni dodici ore.

ALTIAZEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

Angina pectoris e ipertensione:

La dose è di una capsula al giorno, in funzione della risposta terapeutica e della tollerabilità, dopo aver iniziato la terapia con dosaggi più bassi di diltiazem.

Nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale o epatica o che necessitano di due farmaci anti-ipertensivi, occorre iniziare con dosaggi più bassi.

L'ora di assunzione nel corso della giornata è indifferente, ma deve rimanere costante per lo stesso paziente; l'ideale è l'assunzione prima o durante un pasto.

ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato e ALTIAZEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato sono forme farmaceutiche indicate per la terapia di mantenimento.

ALTIAZEM 50 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

Ischemia acuta del miocardio:

0,15 mg/kg per via endovenosa diretta (in 1-2 minuti).

In caso di necessità il trattamento può essere seguito da infusione endovenosa continua a velocità costante.

In questo caso la posologia massima sarà di 10 mg/h per 24 ore. La somministrazione dovrà essere condotta sotto controllo elettrocardiografico continuo e diluendo il prodotto in soluzione fisiologica o glucosata al 5%. In ogni caso non dovrà essere superata la dose totale di 240 mg di diltiazem al giorno.

Chirurgia cardiaca in circolazione extracorporea:

Aggiungere da 0,05 a 0,2 mg/kg (dose totale) alle soluzioni comunemente usate in cardioplegia.

La dose consigliata è di 0,1 mg/kg, somministrata come infusione endovenosa a velocità costante a partire da 30 minuti prima dell'induzione dell'anestesia.

Il trattamento deve proseguire durante il periodo post-operatorio, in particolare quando il paziente riprende i sensi e ritorna alla temperatura normale.

Nel caso di bypass delle arterie coronarie, l'infusione va mantenuta per almeno 24 ore dopo l'interruzione della circolazione extra-corporea. Il trattamento endovenoso dovrebbe essere mantenuto finché non si può riprendere la precedente terapia antianginosa.

Tachicardia giunzionale:

Da 0,25 a 0,30 mg/kg per via endovenosa diretta (in 1-2 minuti).

Fibrillazione e flutters atriali rapidi:

Una dose da 0,25 a 0,30 mg/kg per via endovenosa diretta (in 1-2 minuti) è spesso sufficiente per rallentare la frequenza cardiaca al di sotto di 100 battiti/minuto.

Per la continuazione della terapia oltre le 24 ore si raccomanda di usare la forma orale.

Popolazioni speciali:

Popolazione pediatrica

Non sono state accertate la sicurezza di impiego e l'efficacia nei bambini. L'uso di diltiazem non è raccomandato nei bambini.

Pazienti Anziani

Nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale o epatica o che assumono contemporaneamente altri farmaci antipertensivi, utilizzare la dose minima efficace.

Particolare cautela è richiesta all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4.).

Modo di somministrazione:

Le capsule e le compresse non devono essere masticate, ma deglutite intere con un po' di liquido.

4.3 Controindicazioni

Per le formulazioni orali:

- Ipersensibilità al diltiazem o a uno qualsiasi degli eccipienti
- Ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg)
- Infarto miocardico acuto con congestione polmonare
- Sindrome del nodo del seno, disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio ventricolare di secondo o terzo grado in pazienti senza pacemaker ventricolare funzionante), bradicardia grave (meno di 40 bpm)
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Insufficienza ventricolare sinistra con stasi polmonare
- Associazione con amiodarone e dantrolene (infusione) (vedere paragrafo 4.5.)
- Gravidanza accertata o presunta, allattamento, donne in età fertile (vedere paragrafo 4.6.)
- Generalmente controindicato in età pediatrica (vedere paragrafo 4.2.)
- Combinazione con ivabradina (vedere paragrafo 4.5)
- Uso concomitante con lomitapide (vedere paragrafo 4.5)

Per la formulazione iniettabile:

- Ipersensibilità al diltiazem o a uno qualsiasi degli eccipienti
- Disfunzioni sinusali senza pacemaker funzionante
- Blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado senza pacemaker ventricolare funzionante
- Fibrillazione atriale o flutter con sindrome da pre-eccitazione ventricolare, in particolare quando il periodo refrattario della via accessoria è breve
- Bradicardia grave
- Ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg), associata a ipovolemia e/o a insufficienza cardiaca
- Tachicardia ventricolare a complessi larghi (QRS \geq 0,12 sec.)
- Shock cardiogeno
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Insufficienza ventricolare sinistra con stasi polmonare
- Associazione con amiodarone e dantrolene (vedere paragrafo 4.5.)
- Gravidanza accertata o presunta, allattamento, donne in età fertile (vedere paragrafo 4.6.)
- Generalmente controindicato in età pediatrica (vedere paragrafo 4.2.)
- Combinazione con ivabradina (vedere paragrafo 4.5)
- Uso concomitante con lomitapide (vedere paragrafo 4.5)

Diltiazem e.v. non deve essere somministrato a pazienti con un bypass accessorio (sindrome Wolf-Parkinson-White o sindrome del PR corto) e che sviluppano fibrillazione o flutter atriale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non sono state accertate la sicurezza d'impiego e l'efficacia nei bambini. L'uso di diltiazem non è raccomandato nei bambini (vedere paragrafo 4.3).

Per le formulazioni orali:

È necessario un attento monitoraggio nei pazienti con ridotta funzionalità del ventricolo sinistro, bradicardia (rischio di esacerbazioni) o con blocco atrio-ventricolare di primo grado evidenziato da ECG (rischio di esacerbazione e raramente di blocco completo).

Casi di insufficienza renale acuta secondaria ad una ridotta perfusione renale sono stati segnalati in pazienti con patologie cardiache esistenti, in particolare con ridotta funzionalità del ventricolo sinistro, bradicardia grave o grave ipotensione. Si consiglia un attento monitoraggio della funzionalità renale.

Durante il trattamento è opportuno eseguire periodici controlli della funzione epatica e renale.

Negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale o epatica si può osservare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di diltiazem. La somministrazione concomitante di altri antiipertensivi può potenziare l'effetto ipotensivo del diltiazem. Pertanto, in tutti questi casi, può essere necessaria una modifica della posologia.

Le controindicazioni e le precauzioni devono essere osservate scrupolosamente e deve esservi un controllo costante, in particolare della frequenza cardiaca, all'inizio del trattamento.

La brusca interruzione del trattamento può essere associata ad un peggioramento dell'angina.

I calcioantagonisti, come diltiazem, possono essere associati a cambiamenti dell'umore, inclusa depressione.

Come altri calcioantagonisti, diltiazem ha un effetto inibitore sulla motilità intestinale. Pertanto deve essere utilizzato con cautela in pazienti a rischio di sviluppare un blocco intestinale. Nelle feci dei pazienti possono essere presenti residui delle formulazioni a rilascio prolungato; tuttavia questo fatto non ha rilevanza clinica.

In caso di anestesia generale, l'anestesista deve essere informato che il paziente sta assumendo diltiazem. La depressione della contrattilità, della conduttività e dell'automatismo cardiaco e la vasodilatazione associati agli anestetici possono essere potenziati dai farmaci bloccanti i canali del calcio.

Poiché le formulazioni a rilascio controllato di diltiazem sono caratterizzate da un diverso meccanismo per il rilascio del principio attivo e da velocità di dissoluzione differenti, è improbabile che abbiano lo stesso profilo farmacocinetico. Pertanto si sconsiglia la sostituzione di una formulazione a rilascio controllato di diltiazem con un'altra.

Le compresse di *ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato* sono rivestite da una membrana polimerica insolubile che permette il rilascio controllato del principio attivo; tale membrana non viene modificata dal passaggio nel tratto gastrointestinale, il suo eventuale ritrovamento nelle feci non è quindi da interpretarsi come un segno di non efficacia del prodotto.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

ALTIAZEM 60 mg compresse a rilascio modificato contiene lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

ALTIAZEM 60 mg compresse a rilascio modificato contiene olio di ricino idrogenato pertanto può causare disturbi gastrici e diarrea.

ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato contiene saccarosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato e ALTIAZEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato contengono meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Per la formulazione iniettabile:

Si raccomanda di utilizzare *ALTIAZEM 50 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso* in ambiente ospedaliero; questa raccomandazione è da ritenersi obbligatoria per quanto riguarda l'uso per fusionale.

La formulazione iniettabile di diltiazem va impiegata con cautela nei pazienti con blocco atrio-ventricolare di primo grado.

In caso di cardiomegalia o di insufficienza cardiaca o ipotensione (quando non associata con ipovolemia e/o con insufficienza cardiaca) il trattamento deve essere intrapreso solo in ambiente ospedaliero.

La formulazione iniettabile non è raccomandata nei casi di grave bradicardia, a meno che il beneficio non superi il rischio. In ogni caso il paziente deve venire strettamente monitorato.

Casi di insufficienza renale acuta secondaria ad una ridotta perfusione renale sono stati segnalati in pazienti con patologie cardiache esistenti, in particolare con ridotta funzionalità del ventricolo sinistro, bradicardia grave o grave ipotensione. Si consiglia un attento monitoraggio della funzionalità renale.

Pazienti anziani e pazienti con insufficienza renale o epatica: non sono disponibili informazioni sull'uso di diltiazem iniettabile in tali pazienti. Comunque è possibile un aumento dei livelli plasmatici di diltiazem in tali pazienti, dopo somministrazione orale.

Nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale o epatica o che assumono contemporaneamente altri farmaci antipertensivi, utilizzare la dose minima efficace.

Particolare cautela è richiesta all'inizio del trattamento.

In caso di anestesia generale, l'anestesista deve essere informato che il paziente sta assumendo diltiazem. La depressione della contrattilità, della conduttività e dell'automatismo cardiaco e la vasodilatazione associati agli anestetici possono essere potenziati dai farmaci bloccanti i canali del calcio. Durante l'anestesia, in relazione all'effetto ipotensivo del diltiazem, l'uso contemporaneo dei nitrati richiede cautela.

Se anestetici alogenati e diltiazem vengono utilizzati contemporaneamente, la dose di diltiazem deve essere adattata alla risposta emodinamica. Nei pazienti trattati contemporaneamente con diltiazem e curaro durante l'anestesia, si può osservare una riduzione della velocità di decurarizzazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni controindicate

Per tutte le formulazioni:

DANTROLENE (infusione)

Quando verapamil e dantrolene vengono somministrati per via endovenosa contemporaneamente nell'animale, si osserva costantemente fibrillazione ventricolare ad esito letale.

L'associazione di un calcio-antagonista e di dantrolene è dunque potenzialmente pericolosa (vedere paragrafo 4.3.).

AMIODARONE

Diltiazem è controindicato in pazienti che ricevono amiodarone (rischio di bradicardia e blocco atrioventricolare) (vedere paragrafo 4.3.).

IVABRADINA

L'uso concomitante con ivabradina è controindicato a causa dell'effetto bradicardizzante addizionale di diltiazem rispetto a ivabradina (vedere paragrafo 4.3).

LOMITAPIDE

Il diltiazem (un moderato inibitore del CYP3A4) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di lomitapide attraverso l'inibizione del CYP3A4, con conseguente aumento del rischio di innalzamento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni che richiedono cautela

Per tutte le formulazioni:

ANTIIPERTENSIVI: aumento dell'effetto ipotensivo, in particolare degli alfa-antagonisti.

L'associazione di diltiazem con un alfa-antagonista richiede una stretta sorveglianza della pressione arteriosa.

BETA-BLOCCANTI: possibilità di disturbi del ritmo (forte bradicardia, arresto sinusale), disturbi della conduzione seno-atriale e atrio-ventricolare, scompenso cardiovascolare (effetto sinergico).

Tali associazioni non devono essere impiegate se non sotto stretta sorveglianza clinica ed elettrocardiografica, in particolare all'inizio del trattamento.

GLICOSIDI CARDIOATTIVI: aumento della concentrazione plasmatica di digossina; aumento del rischio di bradicardia; occorre prudenza in caso di associazione con diltiazem, soprattutto nei pazienti anziani e se vengono impiegate dosi elevate.

Gli effetti elettrofisiologici del diltiazem sul nodo del seno e sul nodo atrio-ventricolare potenziano quelli dei preparati a base di digitale.

ANTIARITMICI: poiché il diltiazem ha proprietà antiaritmiche, la co-prescrizione con altri antiaritmici è sconsigliata a causa dell'aumento di effetti indesiderati cardiaci per effetto additivo.

Tale associazione non deve essere impiegata se non sotto stretta sorveglianza clinica ed elettrocardiografica.

NITRODERIVATI: aumento dell'effetto ipotensivo e lipotimie (effetti vasodilatatori additivi). In tutti i pazienti trattati con calcio antagonisti, la prescrizione di nitroderivati deve essere effettuata a dosi gradualmente crescenti.

CICLOSPORINA: aumento dei livelli ematici di ciclosporina libera.

Si consiglia di ridurre le dosi di ciclosporina, controllare la funzionalità renale, misurare i livelli ematici di ciclosporina e adattare la posologia sia durante la terapia in associazione che dopo la sua sospensione.

CARBAMAZEPINA: aumento dei livelli ematici di carbamazepina libera.

Si consiglia di misurare i livelli ematici di carbamazepina e adattare la posologia, se necessario.

FENITOINA: il diltiazem determina un aumento della concentrazione plasmatica di fenitoina; la fenitoina riduce l'effetto del diltiazem.

ANTIDEPRESSIVI: aumento della concentrazione plasmatica dell'imipramina e, probabilmente, anche degli altri triciclici.

ANTIPSIKOTICI: aumento dell'effetto ipotensivo.

TEOFILLINA: aumento dei livelli ematici di teofillina libera.

ANTI-H₂ (cimetidina, ranitidina): aumento dei livelli ematici di diltiazem.

I pazienti in terapia con diltiazem devono essere attentamente controllati quando iniziano o interrompono il trattamento con farmaci anti-H₂. Può essere necessaria una modifica della dose giornaliera di diltiazem.

RIFAMPICINA: rischio di riduzione dei livelli plasmatici di diltiazem dopo l'inizio del trattamento con rifampicina. I pazienti devono essere controllati attentamente quando iniziano o interrompono il trattamento con rifampicina.

LITIO: rischio di aumento degli effetti neurotossici del litio.

ANESTETICI: vedere paragrafo 4.4

Associazioni da considerare con attenzione

Per tutte le formulazioni:

A causa dei potenziali effetti additivi, sono necessari cautela e attenta titolazione in pazienti che ricevono diltiazem insieme ad altri farmaci che modificano la contrattilità o la conduzione cardiaca.

Diltiazem è metabolizzato dal CYP3A4. È stato documentato un aumento moderato (meno di 2 volte) delle concentrazioni plasmatiche di diltiazem in caso di co-somministrazione con un più potente inibitore del CYP3A4. Diltiazem è anche un inibitore dell'isoforma CYP3A4. La co-somministrazione con altri substrati del CYP3A4 può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di uno dei due farmaci co-somministrati. La co-somministrazione di diltiazem con un induttore del CYP3A4 può risultare in una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di diltiazem.

BENZODIAZEPINE (midazolam, triazolam): Diltiazem aumenta significativamente le concentrazioni plasmatiche di midazolam e triazolam e ne aumenta l'emivita plasmatica.

È necessaria particolare cautela quando si prescrivono benzodiazepine a breve durata d'azione metabolizzate dal CYP3A4 in pazienti che assumono diltiazem.

CORTICOSTEROIDI (metilprednisolone): inibizione del metabolismo del metilprednisolone (CYP3A4) e inibizione della glicoproteina P. I pazienti devono essere monitorati quando si inizia un trattamento con metilprednisolone. Può essere necessario modificare la dose di metilprednisolone.

STATINE: diltiazem è un inibitore del CYP3A4 ed è stato visto che aumenta significativamente l'AUC di alcune statine. Il rischio di miopia e rabdomiolisi conseguente alle statine metabolizzate dal CYP3A4 può essere aumentato dall'uso concomitante di diltiazem. Se possibile, con diltiazem dovrebbe essere utilizzata una statina non metabolizzata dal CYP3A4, altrimenti è richiesto uno stretto monitoraggio di segni e sintomi di una potenziale tossicità della statina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del diltiazem è controindicato in gravidanza.

Il diltiazem ha mostrato tossicità riproduttiva in alcune specie animali (ratto, topo, coniglio). Nell'uomo sono disponibili, ad oggi, dati molto limitati sull'uso del diltiazem in gravidanza.

In donne in età fertile un'eventuale gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento stesso deve essere assicurata un'efficace copertura anticoncezionale.

Allattamento

Poiché il diltiazem viene escreto nel latte materno, l'allattamento durante l'assunzione di questo medicinale deve essere evitato.

Se l'utilizzo di Altiazem è considerato clinicamente essenziale, deve essere utilizzato un metodo alternativo per nutrire il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base degli effetti indesiderati riportati, come per esempio sonnolenza, vertigini e senso di malessere, la capacità di guidare veicoli e usare macchinari potrebbe essere alterata. Evitare, in tal caso, di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia nessun studio è stato effettuato.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse descritte di seguito è definita attraverso la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Epistassi	Leucopenia	Trombocitopenia allungamento del tempo di emorragia
Disturbi psichiatrici			Nervosismo, insonnia	Amnesia, depressione, cambiamento della personalità, allucinazioni, sonnolenza		Cambiamenti dell'umore (inclusa depressione)

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri		Parestesie, tinnito, tremore		Sindrome extrapiramidale (disturbi dell'andatura), vertigini
Patologie cardiache		Blocco atrio-ventricolare (di primo, secondo o terzo grado; blocco di branca), palpitazioni	Bradycardia	Aritmia, asistolia, sincope, angina		Blocco seno-atriale, insufficienza cardiaca congestizia, anomalie elettrocardiografiche. In caso di somministrazione endovenosa o per infusione: ipotensione scarsamente tollerata, bradicardia o blocco atrioventricolare a livello nodo
Patologie vascolari		Vampate di calore	Ipotensione ortostatica			Vasculiti (inclusa vasculite leucocitoclastica), edema (soprattutto agli arti inferiori)
Patologie gastrointestinali		Stipsi, dispepsia, dolore gastrico, nausea	Vomito, diarrea	Secchezza della bocca, alterazione del gusto, dolori addominali		Iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari			Aumento degli enzimi epatici (AST, ALT, LDH, ALP)			Epatiti

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema		Orticaria, prurito, eritema generalizzato (caratterizzato da vasculite leucocito clastica), petecchie		Fotosensibilità (inclusa cheratosi lichenoide nelle aree cutanee esposte al sole), angioedema, eruzione, eritema multiforme (inclusa sindrome di Steven-Johnson's e necrosi epidermica tossica o sindrome di Lyell), sudorazione, dermatite esfoliativa, dermatite esantematica pustolare generalizzata acuta, occasionalmente eritema desquamativo con o senza febbre, sindrome lupus-simile.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Impotenza		Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Malessere				Astenia
Patologie dell'occhio				Ambliopia, irritazione oculare		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea		
Patologie renali e urinarie				Nicturia, poliuria	Nefrite interstiziale	
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo				Dolore osteoarticolare		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Anoressia, aumento ponderale		
Esami diagnostici				Aumento dell'enzima creatininfosfo chinasi		Iperglicemia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite

il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti clinici del sovradosaggio acuto possono includere grave ipotensione, fino al collasso, e danno renale acuto, bradicardia sinusale con o senza dissociazione isoritmica e disturbi della conduzione atrioventricolare.

Il trattamento da intraprendere in sede ospedaliera consisterà in lavanda gastrica e diuresi osmotica.

I disturbi dell'automaticità e della conduzione possono essere risolti con una induzione elettrosistolica temporanea. I trattamenti farmacologici consigliati sono: atropina, agenti vasopressori quali l'adrenalina, agenti inotropi, glucagone e calcio gluconato per infusione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcioantagonisti selettivi con effetto cardiaco diretto, derivati benzotiazepinici

Codice ATC: C08DB01

Il diltiazem è un calcio-antagonista che riduce selettivamente l'ingresso di calcio nel canale lento del calcio della muscolatura liscia vascolare e delle fibre muscolari miocardiche in modo voltaggio-dipendente. Mediante tale meccanismo, il diltiazem riduce la concentrazione intracellulare di calcio nella vicinanza delle proteine contrattili.

Il diltiazem è riconosciuto dall'OMS come prodotto di riferimento per la classe III dei calcio-antagonisti.

Studi negli animali

Proprietà anti-anginose: il diltiazem aumenta il flusso ematico coronarico senza indurre fenomeni di furto delle coronarie. Agisce sulle piccole arterie e sui rami collaterali delle grandi arterie. Questo effetto vasodilatatore, che è moderato a livello del sistema arterioso periferico, si rileva a dosi prive di effetto inotropo negativo ed è associato ad un aumento delle resistenze cardiache allo sforzo e alla prevenzione dello spasmo coronarico, con conseguente riduzione nella frequenza delle crisi di angina. A livello miocardico, il diltiazem ha un effetto diretto sul metabolismo energetico; inoltre riduce le resistenze coronariche ed il consumo di ossigeno nel muscolo cardiaco.

I due principali metaboliti circolanti, cioè deacetildiltiazem e N-monodemetildiltiazem, inducono una vasodilatazione coronarica pari al 10 e al 20%, rispettivamente, di quella del principio attivo.

Proprietà antiipertensive: il diltiazem diminuisce il tono della muscolatura liscia arteriosa riducendo l'ingresso di calcio nelle cellule muscolari lisce vascolari e determina vasodilatazione, che, a sua volta, causa una diminuzione nella resistenza periferica totale. Il diltiazem riduce la pressione arteriosa senza determinare tachicardia riflessa in diversi modelli di ipertensione nell'animale, in particolare nel ratto geneticamente iperteso.

Non modifica la gettata cardiaca e il flusso ematico renale.

Inoltre inibisce preferenzialmente gli effetti vasoconstrictori della noradrenalina e dell'angiotensina II. Il diltiazem aumenta la diuresi senza modificare il rapporto sodio/potassio urinario e riduce l'ipertrofia cardiaca nel ratto geneticamente iperteso.

Dosi elevate di diltiazem riducono lo sviluppo di calcinosi arteriosa nel ratto trattato con alte dosi di vit. D3 o diidrotachisterolo.

I due principali metaboliti circolanti (deacetildiltiazem e N-monodemetildiltiazem) hanno un'attività farmacologica pari al 50% circa di quella del principio attivo.

Studi nell'uomo

Per le formulazioni orali:

Proprietà anti-anginose: il diltiazem aumenta il flusso ematico coronarico riducendo la resistenza coronarica.

Grazie al suo moderato effetto bradicardizzante e alla riduzione delle resistenze arteriose sistemiche, il diltiazem riduce il lavoro cardiaco.

Dal punto di vista elettrofisiologico, il diltiazem causa moderata bradicardia nei soggetti normali, prolunga marginalmente la conduzione intranodale e non ha effetto sulla conduzione nel fascio di His e nelle strutture infrahisiane.

Proprietà antiipertensive: a livello vascolare, l'effetto calcio-antagonista del diltiazem produce una moderata vasodilatazione arteriosa e migliora la compliance delle grandi arterie. Tale ben bilanciata vasodilatazione porta ad una riduzione della pressione arteriosa nei soggetti ipertesi, grazie alla

diminuzione delle resistenze periferiche, senza determinare tachicardia riflessa. Si osserva anzi un lieve rallentamento della frequenza cardiaca. Le entità dei flussi ematici viscerali, in particolare quello renale e quello coronarico, risultano immutate o aumentate.

Dopo somministrazione acuta si osserva un moderato effetto natriuretico. Il diltiazem non stimola il sistema renina-angiotensina-aldosterone nel corso della terapia a lungo termine e non causa ritenzione di acqua e di sodio, come evidenziato dall'assenza di variazioni del peso corporeo e nel bilancio idrico ed elettrolitico del plasma.

Il diltiazem si comporta nei confronti del cuore come un coronarodilatatore, riducendo l'ipertrofia ventricolare sinistra nei soggetti ipertesi. Ha solo un lieve effetto sulla gettata cardiaca.

Il diltiazem riduce il lavoro cardiaco mediante il suo moderato effetto bradicardizzante associato alla riduzione delle resistenze arteriose sistemiche.

Nel miocardio sano non si sono osservati effetti inotropi negativi. Il diltiazem riduce moderatamente la frequenza cardiaca e può determinare depressione dell'attività del nodo del seno, se questo è disturbato. Rallenta la conduzione atrioventricolare e vi è quindi un rischio di blocco AV.

Il diltiazem non modifica la conduzione nel fascio di His o a livello infrahissiano.

Il diltiazem non influenza la glicoregolazione e non ha effetti negativi sulle lipoproteine plasmatiche e sul metabolismo lipidico.

Per la formulazione iniettabile:

Gli studi condotti con diltiazem nella forma iniettabile hanno evidenziato le seguenti proprietà:

- attività antiaritmica a livello giunzionale
- attività benefica nell'ischemia del miocardio; riduzione nel consumo di ossigeno, aumento del flusso ematico coronarico, correzione dello spasmo coronarico, protezione del miocardio durante la chirurgia cardiaca extracorporea
- nessun effetto sulla conduzione intraventricolare e nessun effetto diretto sulla conduzione anterograda o retrograda delle vie alternative.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

ALTIAZEM 60 mg compresse a rilascio modificato:

Dopo somministrazione orale nel volontario sano, il diltiazem è ampiamente assorbito (90%). Il picco di concentrazione plasmatica si osserva dopo 3-4 ore dall'assunzione e l'emivita media apparente plasmatica è di 4-8 ore.

Le cinetiche del diltiazem sono lineari e non soggette a saturazione. Nel corso della somministrazione a lungo termine, la concentrazione plasmatica di diltiazem in ogni paziente permane costante.

A causa dell'effetto di primo passaggio, la biodisponibilità delle compresse a rilascio modificato da 60 mg è del 40% circa ed è dose-dipendente.

Il diltiazem è legato alle proteine plasmatiche per l'80-85%. Viene estesamente metabolizzato a livello epatico. Il principale metabolita circolante N-monodemetil diltiazem rappresenta circa il 35% del diltiazem in circolo.

Una percentuale di diltiazem compresa tra lo 0,7% e il 5% viene escreta immodificata con le urine.

Le concentrazioni plasmatiche medie sono più elevate nei pazienti con insufficienza renale ed epatica che nei soggetti sani.

Il diltiazem e i suoi metaboliti sono scarsamente dializzabili.

ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato:

Dopo somministrazione orale nel volontario sano, il diltiazem è ampiamente assorbito (90%); a causa dell'effetto di primo passaggio, la biodisponibilità è del 40% circa.

La biodisponibilità di questa formulazione a rilascio controllato di diltiazem è pari a circa il 90% di quella delle compresse tradizionali. L'emivita media apparente plasmatica è di 7-8 ore e vengono mantenuti per almeno 12 ore livelli plasmatici efficaci.

Dopo somministrazioni ripetute si ottiene un aumento del 30% dei seguenti parametri: C_{max}, AUC, C_{min}; tale aumento è dovuto alla parziale saturazione del metabolismo epatico di primo passaggio.

Il diltiazem è legato alle proteine plasmatiche per l'80-85%. Viene estesamente metabolizzato a livello epatico. Il principale metabolita circolante N-monodemetil diltiazem rappresenta circa il 35% del diltiazem in circolo.

Una percentuale di diltiazem compresa tra lo 0,7% e il 5% viene escreta immodificata con le urine.

Le concentrazioni plasmatiche medie sono più elevate nei pazienti con insufficienza renale ed epatica.

Il diltiazem e i suoi metaboliti sono scarsamente dializzabili.

ALTIAZEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

Le cinetiche del diltiazem sono lineari e non soggette a saturazione.

Dopo somministrazione orale nel volontario sano, il diltiazem è ampiamente assorbito (90%).

La biodisponibilità di questa formulazione a rilascio controllato di diltiazem è pari a circa l'80% di quella di *ALTIAZEM 60 mg compresse a rilascio modificato*. L'emivita media apparente plasmatica è di 8 ore.

Ventiquattro ore dopo l'assunzione le concentrazioni plasmatiche nei pazienti si mantengono al livello di 50 ng/ml. Nel corso della somministrazione a lungo termine, la concentrazione plasmatica di diltiazem in ogni paziente permane costante.

Il diltiazem è legato alle proteine plasmatiche per l'80-85%. Viene estesamente metabolizzato a livello epatico. Il principale metabolita circolante N-monodemetil diltiazem rappresenta circa il 35% del diltiazem in circolo.

Una percentuale di diltiazem compresa tra lo 0,7% e il 5% viene escreta immodificata con le urine.

Le concentrazioni plasmatiche medie sono più elevate nei pazienti con insufficienza renale ed epatica. L'assunzione di cibo non influisce significativamente sulle cinetiche di questa formulazione a rilascio controllato di diltiazem; tuttavia, quando il diltiazem viene assunto con il cibo, si osserva un maggiore assorbimento nelle prime ore dopo l'assunzione.

Il diltiazem e i suoi metaboliti sono scarsamente dializzabili.

ALTIAZEM 50 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

Dopo somministrazione endovenosa nell'uomo, l'emivita di distribuzione del diltiazem è compresa tra 25 e 30 minuti.

Il diltiazem è legato alle proteine plasmatiche per l'80-85%. Viene estesamente metabolizzato a livello epatico. Il principale metabolita attivo è il desacetil diltiazem. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 3 ore. Solo il 3% della dose somministrata, mediamente, viene escreta immodificata con le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità acuta e subacuta nell'animale hanno confermato la buona tollerabilità del farmaco alle dosi terapeutiche impiegate nell'uomo.

Gli studi di teratogenesi e di tossicità peri- e post-natale in diverse specie animali hanno portato a controindicare il farmaco in caso di gravidanza accertata o presunta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ALTIAZEM 60 mg compresse a rilascio modificato:

lattosio, olio di ricino idrogenato, macrogol 6000, magnesio stearato.

ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato:

Nucleo: citrato monosodico, saccarosio, povidone, magnesio stearato, macrogol 6000;

Rivestimento: saccarosio, polimero di rivestimento, acetiltributilcitrato, olio di ricino polimerizzato, sodio bicarbonato, etilvanillina, titanio diossido (E171).

ALTIAZEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

cellulosa microcristallina, carmellosa sodica, copolimero acrilico e metacrilico esteri, etilcellulosa, monogliceridi diacetilati, magnesio stearato.

Composizione della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172).

ALTIAZEM 50 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

mannite

La fiala solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Per le formulazioni orali: Nessuna

Per la formulazione iniettabile: Non diluire il farmaco con soluzione a pH alcalino

6.3 Periodo di validità

ALTIAZEM 60 mg compresse a rilascio modificato: 3 anni

ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato: 2 anni

ALTIAZEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato: 3 anni

ALTIAZEM 50 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

ALTIAZEM 60 mg compresse a rilascio modificato:

Non conservare a temperatura superiore a 30°C

ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato:

Non conservare a temperatura superiore a 25°C

ALTIAZEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

Non conservare a temperatura superiore a 30°C

ALTIAZEM 50 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

Dopo aver sciolto la polvere liofilizzata, il contenuto del flacone deve essere utilizzato entro 24 ore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ALTIAZEM 60 mg compresse a rilascio modificato:

Astuccio da 50 compresse divisibili contenute in blister di PVC/alu.

ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato:

Astuccio da 24 compresse contenute in blister di PVC/PVDC/alu.

ALTIAZEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

Astuccio da 14 capsule a rilascio controllato contenute in blister di PVC/alu.

ALTIAZEM 50 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

Astuccio contenente 5 flaconi in vetro e 5 fiale di solvente da 5 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ALTIAZEM 50 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

Il prodotto va ricostituito con la fiala inclusa nella confezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LUSOFARMACO

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.

Milanofiori – Strada 6 – Edificio L – Rozzano (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALTIAZEM 60 mg compresse a rilascio modificato: A.I.C. n. 025271014

ALTIAZEM 120 mg compresse a rilascio prolungato: A.I.C. n. 025271038

ALTIAZEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato: A.I.C. n. 025271040

ALTIAZEM 50 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

per uso endovenoso:

A.I.C. n. 025271026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 marzo 1984

Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: