

# RETALZEM 180 mg capsule rigide a rilascio prolungato diltiazem resinato

## CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Calcio-antagonista selettivo con effetto cardiaco diretto.

## INDICAZIONI TERAPEUTICHE

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

## CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità al principio attivo 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 funzionante), bradicardia grave (meno di 40 bpm)
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Insufficienza ventricolare sinistra con stasi polmonare
- Associazione con amiodarone e dantrolene (infusione) (vedere sez. "Interazioni")
- Gravidanza accertata o presunta, allattamento, donne in età fertile (vedere sez. "Gravidanza e allattamento")
- Generalmente controindicato in età pediatrica (vedere sez. "Avvertenze speciali")

## PRECAUZIONI PER L'USO

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).

Durante il trattamento è opportuno eseguire periodici controlli della funzionalità 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.

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.

Tenuto conto dello schema posologico, l'impiego del prodotto deve essere valutato con attenzione in quei pazienti (es.: anziani specie se bradicardici) nei quali è necessario scegliere con oculatezza il dosaggio iniziale.

## INTERAZIONI

### **Associazioni controindicate**

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 "Controindicazioni").

#### **Associazioni che richiedono cautela**

**ALFA-ANTAGONISTI:** l'uso concomitante di alfa-antagonisti può produrre o aggravare l'ipotensione.

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.

**AMIODARONE, 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 la dose 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-H<sub>2</sub> (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-H<sub>2</sub>. 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.

#### **Associazioni da considerare con attenzione**

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

Diltiazem è metabolizzato dal CYP3A4. E' 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 provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi i 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.

E' 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 miopatia 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.

Informare il medico o il farmacista se si sta assumendo o recentemente si è assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

### **AVVERTENZE SPECIALI**

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

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 cardiaci e la vasodilatazione associati agli anestetici possono essere potenziati dai bloccanti dei canali del calcio.

### **Gravidanza**

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

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.

Pertanto l'uso del diltiazem non si raccomanda durante la gravidanza così come per le donne in età fertile che non hanno un'efficace copertura anticoncezionale.

### **Allattamento**

Diltiazem viene escreto nel latte materno in bassa concentrazione. Mentre si assume questo farmaco deve essere evitato l'allattamento.

Se l'uso di diltiazem è considerato essenziale dal punto di vista medico, deve essere utilizzato un metodo alternativo di allattamento del bambino.

### **Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

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

L'uso di diltiazem non è raccomandato nei bambini.

### **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

Nell'insufficienza coronarica e nell'ipertensione arteriosa: 1 capsula ogni 12 ore.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso del medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **SOVRADOSAGGIO**

Gli effetti clinici del sovradosaggio acuto possono includere grave ipotensione, fino al collasso,

bradicardia sinusale con o senza dissociazione isoritmica e disturbi della conduzione atrioventricolare.

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

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

In caso di assunzione accidentale di una dose eccessiva del medicinale avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

## EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Retalzem può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

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			Insonnia	Nervosismo, amnesia, depressione, cambiamento della personalità, allucinazioni, sonnolenza		Cambiamenti dell'umore (inclusa depressione)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri		Parestesie, tinnito, tremore (disturbi dell'andatura)		Sindrome extrapiramidale, 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.
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 lichenoidale nelle aree cutanee esposte al sole), edema angioneurotico, 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.
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 creatininfosfochinasi		Iperglicemia

**Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.**

**Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.**

#### **SCADENZA E CONSERVAZIONE**

Conservare in normali condizioni ambientali.

**Attenzione:** non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

**Scadenza:** vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI**

### **COMPOSIZIONE**

Ogni capsula contiene:

*Principio attivo:* diltiazem resinato pari a 180 mg di diltiazem cloridrato.

Ogni capsula è costituita da:

eritrosina (E 127), ferro ossido giallo (E 172), titanio diossido (E 171), gelatina.

### **FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsule rigide a rilascio prolungato - 16 capsule

### **TITOLARE A.I.C.**

LUSOFARMACO

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A

Via W. Tobagi, 8 – Peschiera Borromeo (MI)

### **PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.r.l. – Via Campo di Pile – L'Aquila

A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.r.l. - Via Sette Santi, 3 - Firenze

Laboratorios Menarini S.A. - C/Alfonso XII, 587 - 08918 Badalona (Barcelona) - Spain

REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO:  
dicembre 2011