

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Retalzem 180 mg capsule rigide a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene:

diltiazem resinato, pari a mg 180 di diltiazem cloridrato

Per gli eccipienti vedere sez. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'angina pectoris da sforzo, post infartuale e vasospastica (angina di Prinzmetal).

Trattamento dell'ipertensione arteriosa di grado lieve e moderato.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

#### 4.3. 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. 4.5.)
- Gravidanza accertata o presunta, allattamento, donne in età fertile (vedere sez. 4.6.)
- Generalmente controindicato in età pediatrica (vedere sez. 4.4.)

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 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.

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.

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.

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 ocularità il dosaggio iniziale.

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

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

##### **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 sez. 4.3.).

##### **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 tricyclici.

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. 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 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.

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 miopatia e rhabdomiolisi 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. Gravidanza ed allattamento**

##### ***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.

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

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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.

#### 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			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	Bradicardia	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

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie epatobiliari			Aumento degli enzimi epatici (AST, ALT, LDH, ALP)			Epatiti
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema		Orticaria, prurito, eritema generalizzato (caratterizzato da vasculite leucocitoclastica), petecchie		Fotosensibilità (inclusa cheratosi lichenoidale nelle aree cutanee esposte al sole), angioedema, eruzione, eritema multiforme (inclusa sindrome di Steven-Johnson's e necrolisi 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	Malesere				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

#### 4.9. 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 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.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: Calcioantagonisti selettivi con effetto cardiaco diretto**

**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 vasocostrittori 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**

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 infrahisiano.

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

Le proprietà farmacologiche di RETALZEM sono analoghe a quelle note per il diltiazem cloridrato, ma più prolungate.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Il farmaco è ben assorbito dal tratto gastroenterico: dopo somministrazione orale di una singola dose (1 capsula pari a 180 mg di diltiazem cloridrato) le massime concentrazioni plasmatiche risultano comprese tra 69,5 e 77,3 ng/ml; il tempo di picco è compreso tra 3,9 e 4,3 ore. I livelli ematici decrescono poi in maniera monoesponenziale, con un tempo di emivita plasmatica ( $T_{1/2}$ ) variabile da 7,3 a 14,7 ore. Con la somministrazione ripetuta di 1 capsula ogni 12 ore di RETALZEM la massima concentrazione plasmatica è di 206,6 ng/ml.

Il diltiazem è ampiamente e prevalentemente metabolizzato a livello epatico in desacetildiltiazem.

### **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**

Ogni capsula è costituita da:

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

### **6.2. Incompatibilità**

Nessuna nota finora

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni

### **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare in normali condizioni ambientali.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio in cartoncino contenente 16 capsule confezionate in blister.

### **6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Non pertinente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LUSOFARMACO

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

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

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Codice n° 028003010

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

18.02.1993 / 1.03.2003.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del dicembre 2011