

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diltiazem ratiopharm 60 mg compresse a rilascio modificato
Diltiazem ratiopharm 120 mg capsule rigide a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Diltiazem-ratiopharm 60 mg compresse a rilascio modificato
Ogni compressa contiene 60 mg di diltiazem cloridrato.
Eccipienti con effetti noti: lattosio e olio di ricino idrogenato.

Diltiazem ratiopharm 120 mg capsule rigide a rilascio modificato
Ogni capsula contiene 120 mg di diltiazem cloridrato.
Eccipienti con effetti noti: saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio modificato.
Capsule rigide a rilascio modificato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Diltiazem ratiopharm 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.

Popolazioni speciali

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.

Diltiazem ratiopharm 120 mg capsule rigide a rilascio modificato

Angina pectoris e ipertensione:

1 capsula ogni dodici ore.

Popolazioni speciali

Nei pazienti anziani ed in quelli con insufficienza renale o epatica o che necessitano di due farmaci anti-ipertensivi la dose iniziale sarà di 180 mg al giorno.

La somministrazione di diltiazem cloridrato in pazienti con alterata funzionalità epatica e/o renale ed in pazienti anziani, deve avvenire con cautela.

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

Diltiazem ratiopharm 120 mg capsule rigide a rilascio modificato è indicato per la terapia di mantenimento.

Il trattamento con diltiazem cloridrato è di norma a lungo termine. Il trattamento può essere interrotto o la dose modificata solo in seguito a consiglio medico. La terapia non deve essere interrotta bruscamente, ma gradualmente.

Qualora non fosse possibile assumere i dosaggi indicati con Diltiazem ratiopharm, in commercio sono disponibili altre formulazioni e dosaggi del medicinale.

Popolazione pediatrica

Non sono state accertate la sicurezza d'impiego e l'efficacia nei bambini, Diltiazem ratiopharm è controindicato nei bambini (vedere paragrafo 4.3.).

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg);
- infarto miocardico acuto con complicazioni (bradicardia, ipotensione spiccata, insufficienza ventricolare sinistra e 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;
- shock;
- fibrillazione atriale/flutter e anche sindrome di Wolff-Parkinson-White (rischio aumentato di tachicardia ventricolare);
- 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);
- controindicato in età pediatrica (vedere paragrafo 4.4);
- associazione con ivabradina (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti in trattamento con diltiazem cloridrato non possono contemporaneamente ricevere beta bloccanti per via endovenosa.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Casi di insufficienza renale acuta secondaria ad una ridotta perfusione renale sono stati segnalati in pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra, bradicardia grave o ipotensione grave.

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).

È necessaria una stretta supervisione medica in caso di:

- blocco seno atriale e disturbi della conduzione intraventricolare (ad es. blocco di branca destro o sinistro)
- anziani (emivita di eliminazione prolungata) (vedere paragrafo 4.2).

Al contrario, non occorrono speciali precauzioni in caso di blocco di branca isolato.

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

Le concentrazioni plasmatiche di diltiazem possono risultare aumentate negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale o epatica. 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.

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

Particolare cautela è richiesta all'inizio del trattamento.

Come precauzione, i pazienti sottoposti contemporaneamente a terapia con diltiazem cloridrato e carbamazepina, midazolam, triazolam, alfentanil, teofillina, ciclosporina A, digossina o digitossina devono essere tenuti sotto osservazione per sintomi da sovradosaggio per questi medicinali (vedere paragrafo 4.5). Pazienti in trattamento per l'ipertensione con questi medicinali devono essere sottoposti a regolari controlli medici.

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.

L'uso del diltiazem può indurre broncospasmo, incluso l'aggravamento dell'asma, soprattutto nei pazienti con iper-reattività bronchiale preesistente. Sono stati segnalati casi anche dopo l'aumento della dose. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di insufficienza respiratoria durante la terapia con diltiazem.

Anestesia

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.

Durante l'anestesia generale, il diltiazem causa generalmente una moderata riduzione della pressione arteriosa, delle resistenze vascolari sistemiche e della frequenza cardiaca. Poiché gli anestetici alogenati tendono a determinare gli stessi cambiamenti di questi parametri, il loro effetto può potenziare quello del diltiazem. La loro dose deve quindi essere adattata alla risposta emodinamica,

L'effetto ipotensivo del farmaco richiede cautela nel caso di impiego contemporaneo di nitroderivati per via endovenosa durante l'anestesia.

Poiché le formulazioni a rilascio modificato 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.

I calcio-antagonisti, come diltiazem, possono essere associati a cambiamenti dell'umore, inclusa depressione.

Come altri calcio-antagonisti, 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 modificato; tuttavia questo fatto non ha rilevanza clinica.

È necessario un attento monitoraggio nei pazienti con diabete mellito latente o manifesto a causa del rischio di aumento della glicemia. I pazienti affetti da diabete mellito devono essere allertati.

Popolazione pediatrica

Non sono state accertate la sicurezza d'impiego e l'efficacia nei bambini. Diltiazem ratiopharm è controindicato nei bambini (vedere paragrafo 4.3.).

Diltiazem ratiopharm 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.
- **olio di ricino idrogenato:** può causare disturbi gastrici e diarrea.

Diltiazem ratiopharm 120 mg capsule rigide a rilascio modificato 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.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Associazioni controindicate

DANTROLENE (infusione)

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

L'associazione di un antagonista del calcio 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

Il trattamento concomitante di diltiazem e ivabradina è controindicato poiché il diltiazem potenzia l'azione dell'ivabradina, causando una eccessiva riduzione della frequenza del battito cardiaco.

Associazioni che richiedono cautela

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 elettrocardiografia, in particolare all'inizio del trattamento.

È stato segnalato un aumento del rischio di depressione quando diltiazem è usato in concomitanza ai beta-bloccanti (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti in trattamento con diltiazem cloridrato non devono ricevere contemporaneamente beta bloccanti per via endovenosa (vedere paragrafo 4.3).

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 elettrocardiografia.

Quando diltiazem cloridrato è co-somministrato con altri medicinali che riducono la contrattilità del miocardio, riducono la frequenza cardiaca e/o inibiscono la conduzione del cuore (trasmissione atrio-ventricolare) (per esempio **beta-bloccanti, antiaritmici o glicosidi cardiaci**), è possibile un potenziamento dell'effetto, per esempio un alto grado del blocco atrio-ventricolare, la riduzione della frequenza cardiaca, una maggior riduzione della pressione sanguigna e l'insorgenza di infarto. Pertanto, quando diltiazem è co-somministrato con questi medicinali, il paziente deve essere attentamente monitorato.

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 raccomanda 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.

A seguito di trapianto, deve essere tenuto in considerazione che:

i livelli plasmatici di ciclosporina A, tacrolimus o sirolimus possono aumentare quando il diltiazem cloridrato è co-somministrato. Pertanto, per mantenere i livelli di ciclosporina A e tacrolimus costanti durante una terapia a lungo termine con ciclosporina A o tacrolimus e diltiazem cloridrato, è necessaria una riduzione della dose di questi medicinali. La riduzione della dose di ciclosporina A deve essere monitorata individualmente controllando i livelli di ciclosporina A con metodi specifici (per esempio anticorpi monoclonali). In pazienti a cui è somministrato sirolimus è necessario uno stretto monitoraggio iniziale dei livelli plasmatici e, se richiesto, un aggiustamento della dose è raccomandato.

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.

DIAZEPAM

È possibile che avvenga una significativa riduzione dei livelli plasmatici di diltiazem cloridrato quando co-somministrato con diazepam, che è presumibilmente dovuta ad un alterato assorbimento. Pertanto, diltiazem cloridrato non deve essere co-somministrato insieme alle succitate sostanze se non strettamente prescritto dal medico.

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.

MEZZI DI CONTRASTO PER RAGGI X

Possibile aumento degli effetti cardiovascolari di un bolo endovenoso di un mezzo di contrasto ionico per raggi X, come l'ipotensione. La somministrazione concomitante di diltiazem e mezzi di contrasto per raggi X richiede particolare cautela.

Associazioni da considerare con attenzione

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.

MEDICINALI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI: in uno studio di farmacodinamica, diltiazem ha dimostrato di inibire l'aggregazione piastrinica. Anche se il significato clinico di questo dato non è noto, occorre considerare i potenziali effetti additivi quando viene somministrato con farmaci antiaggreganti piastrinici, pertanto la somministrazione concomitante di diltiazem e medicinali antiaggreganti piastrinici deve essere intrapresa con cautela.

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. Il succo di pompelmo può aumentare l'esposizione di diltiazem (1,2 volte). I pazienti che consumano succo di pompelmo devono essere monitorati per un aumento degli effetti indesiderati di diltiazem. Il succo di pompelmo deve essere evitato se un'interazione è sospettata.

Diltiazem è anche un inibitore dell'isoforma CYP3A4.

La co-somministrazione con altri substrati del CYP3A4 può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di uno dei due farmaci co-somministrati. La co-somministrazione di diltiazem con un induttore del CYP3A4 può comportare 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 (ad esempio simvastatina, lovastatina e atorvastatina)

Diltiazem è un inibitore del CYP3A4; è stato osservato che aumenta significativamente l'AUC di alcune statine. Il rischio di miopatia, rhabdomiolisi e epatiti conseguente al metabolismo delle statine da parte del 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.

CILOSTAZOLO: inibizione del metabolismo del cilostazolo (CYP3A4).

Diltiazem ha dimostrato di aumentare l'esposizione al cilostazolo e potenziare la sua attività farmacologica.

INFORMAZIONI ADDIZIONALI

I livelli plasmatici di carbamazepina, midazolam, triazolam, alfentanil, teofillina, ciclosporina A, digossina e digitossina possono aumentare se co-somministrati con diltiazem cloridrato. Pertanto, come precauzione, i pazienti che ricevono una terapia concomitante con questi farmaci, devono essere monitorati per sintomi da sovradosaggio e, se necessario, i livelli plasmatici determinati e la dose dei rispettivi medicinali ridotta (vedere paragrafo 4.4).

Quanto diltiazem è co-somministrato con midazolam o alfentanil, può aumentare il tempo di estubazione post-operatorio.

In rari casi, la somministrazione concomitante di diltiazem e anestetici per via inalatoria può portare a ipotensione o bradicardia. Diltiazem riduce la clearance di nifedipina. Quando è co-somministrato con nifedipina, i pazienti devono essere strettamente sorvegliati e, se necessario, la dose di nifedipina ridotta.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di diltiazem in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali (ratto, topo, coniglio) hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sono stati riportati due casi di difetti cardiovascolari in neonati a seguito di somministrazione di diltiazem nel primo trimestre.

Diltiazem-ratiopharm è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

In donne in età fertile un'eventuale gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Allattamento

Diltiazem viene escreto nel latte materno in bassa concentrazione. Mentre si assume questo farmaco deve essere evitato l'allattamento. Nelle pazienti che allattano occorre decidere se rinunciare a nutrire al seno il lattante ed iniziare il trattamento o, viceversa, proseguire l'allattamento evitando la somministrazione del medicinale.

Fertilità

Sulla base di studi *in vitro* e *in vivo*, un danno reversibile alla fertilità maschile non può essere escluso durante la somministrazione a lungo termine di diltiazem cloridrato.

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

Sulla base degli effetti indesiderati riportati, come per esempio vertigini e senso di malessere, la capacità di guidare veicoli e usare macchinari potrebbe essere alterata. Questo accade maggiormente all'inizio del trattamento, quando il dosaggio è aumentato, o in concomitanza all'uso di alcool.

Evitare, in tal caso, di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia nessun studio è stato effettuato.

4.8. Effetti indesiderati

Per la valutazione degli effetti indesiderati sono state utilizzate le seguenti classi di frequenza:

Molto comune: $\geq 1/10$;

Comune: $\geq 1/100$ e $< 1/10$;

Non comune: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$;

Raro: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$;

Molto raro: $< 1/10.000$;

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: epistassi;

Molto raro: leucopenia, reazioni allergiche gravi come eosinofilia e linfadenopatia;

Non nota: trombocitopenia, allungamento del tempo di emorragia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: anoressia, peso aumentato;

Non nota: iperglicemia.

Disturbi psichiatrici

Non comune: nervosismo, insonnia;

Raro: amnesia, depressione, cambiamento della personalità, allucinazione, sonnolenza;

Non nota: umore alterato (inclusa depressione).

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, stanchezza, capogiro e spossatezza;

Non comune: depressione;

Raro: parestesia, tinnito, tremore;

Non nota: disturbo extrapiramidale (disturbi dell'andatura), vertigine.

Patologie cardiache

Comune: blocco atrio-ventricolare (di primo, secondo o terzo grado, blocco di branca), palpitazioni;

Non comune: bradicardia;

Raro: aritmia, sincope, angina pectoris;

Molto raro: specialmente a dosi elevate e/o con danno cardiaco pregresso: gittata cardiaca diminuita, insufficienza cardiaca;

Non nota: blocco seno-atriale, insufficienza cardiaca congestizia, elettrocardiogramma anormale, arresto sinusale, arresto cardiaco (asistolia). In caso di somministrazione endovenosa o per infusione: bradicardia o blocco atrioventricolare a livello del nodo.

Patologie vascolari

Comune: vampata di calore;

Non comune: ipotensione ortostatica;

Molto raro: ipotensione;

Non nota: vasculiti (inclusa vasculite da ipersensibilità). In caso di somministrazione endovenosa o per infusione: ipotensione scarsamente tollerata.

Patologie gastrointestinali

Comune: stipsi, dispepsia, dolore addominale superiore, nausea;

Non comune: vomito, diarrea,;

Raro: bocca secca, alterazione del gusto, dolore addominale;

Non nota: ipertrofia gengivale, che può svilupparsi durante trattamento a lungo termine (si consiglia un'attenta igiene orale) e recede completamente dopo interruzione della terapia con diltiazem.

Patologie epatobiliari

Non comune: enzima epatico aumentato (AST, ALT, LDH, ALP, γ -GT);

Raro: creatinfosfochinasi ematica aumentata;

Non nota: epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: dermatite allergica come eritema, prurito e eruzione cutanea;

Raro: orticaria, eritema (caratterizzato da vasculite da ipersensibilità), petecchie;

Molto raro: modificazioni della cute di tipo lupus eritematoso sistemico;

Non nota: fotosensibilità (inclusa cheratosi lichenoide nelle aree cutanee esposte al sole), angioedema, eruzione cutanea, eritema multiforme (inclusa sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica), iperidrosi, dermatite esfoliativa, pustolosi esantematica acuta generalizzata, occasionalmente esfoliazione cutanea con o senza febbre.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: disfunzione erettile;

Non nota: ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: edema periferico;

Comune: malessere;

Non nota: astenia.

Patologie renali e urinarie

Raro: nicturia, poliuria;

Molto raro: nefrite tubulointerstiziale.

Patologie dell'occhio

Raro: ambliopia, irritazione oculare.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea;

Non nota: broncospasmo, incluso aggravamento dell'asma.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Raro: artralgia.

Segnalazione degli effetti indesiderati

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, bradicardia sinusale con o senza

dissociazione isoritmica e disturbi della conduzione atrio-ventricolare fino all'arresto cardiocircolatorio.

Non esiste un antidoto specifico.

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. Le contro misure da adottare saranno sintomatiche. Si consiglia uno stretto monitoraggio dei parametri vitali in terapia intensiva e una loro correzione in caso di:

- una caduta pressoria: sdraiare il paziente supino e somministrare sostituti volemi. Se necessario somministrare simpatico mimetici (ad es. dopamina, dobutamina, noradrenalina);
- bradicardia, blocco atrioventricolare di secondo/terzo grado: somministrare parasimpaticolitici (ad es. atropina) o simpatico mimetici (ad es. orciprenalina) per via endovenosa. Se necessario, istituire terapia pacemaker temporanea;
- segni di insufficienza cardiaca: ricompensare con somministrazione e.v. di glicosidi cardiaci, diuretici, catecolamine(ad esempio dopamina, dobutamina), se necessario;
- arresto cardiocircolatorio: massaggio cardiaco esterno, respirazione artificiale, monitoraggio ECG, se necessario instaurare terapia pacemaker o defibrillazione

5. PROPRIETA' 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 coronario, 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 coronaria 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 atrioventicolare e vi è quindi un rischio di blocco AV. Il diltiazem non modifica la conduzione nel fascio di His o a livello

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Diltiazem ratiopharm 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 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 imm modificata 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.

Diltiazem ratiopharm 120 mg capsule rigide a rilascio modificato

Il Diltiazem viene assorbito bene nel tratto gastrointestinale e, poiché possiede effetto immediato, offre una biodisponibilità assoluta di circa il 40% (rispetto alla somministrazione per via endovenosa).

Nel plasma il Diltiazem si lega alle proteine nella misura dell'80 - 85%. Livelli plasmatici superiori a 40-50 ng/ml sono associati all'attività farmacologica.

Il Diltiazem viene esaurientemente metabolizzato dal fegato e l'emivita nel plasma è in media di 3 - 4,5 ore.

I due metaboliti circolanti principali, il desacetil-Diltiazem e l'N-monodemetil-Diltiazem, mostrano un'attività vasodilatatoria sulle arterie coronariche pari a circa il 50% di quella del Diltiazem. Nelle urine si riscontra solo dallo 0,2 al 4% di Diltiazem allo stato non metabolizzato.

Nel caso di somministrazione giornaliera singola, i microgranuli ad azione prolungata contenuti nella specialità portano ai massimi livelli plasmatici di Diltiazem solitamente tra 6 e 8 ore dalla somministrazione, mentre l'emivita di eliminazione dal plasma del prodotto è di 7 ore circa.

La biodisponibilità dei dosaggi da 120 e da 240 mg, equivale a quella che si ottiene da una compressa ad effetto tradizionale (60 mg) somministrata 2 o 4 volte al giorno.

I dati degli studi condotti su pazienti e volontari sani hanno anche dimostrato che con un dosaggio appropriato è possibile contenere i livelli plasmatici a 24 ore dalla somministrazione nell'ambito dell'intervallo terapeutico minimo.

Le concentrazioni plasmatiche dei pazienti anziani e affetti da insufficienza epatica sono generalmente maggiori rispetto ai soggetti di giovane età, a causa di un aumento della biodisponibilità apparente.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale, si richiede una diminuzione del dosaggio solo in rapporto alla risposta clinica.

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

Diltiazem ratiopharm 60 mg compresse a rilascio modificato

Eccipienti: lattosio monoidrato, macrogoli 6000, olio di ricino idrogenato, magnesio stearato.

Diltiazem ratiopharm 120 mg capsule rigide a rilascio modificato

Eccipienti:

Nucleo della capsula: zucchero sfere, povidone, gomma lacca, etilcellulosa, talco.

Involucro della capsula: gelatina, eritrosina (E 127), indigotina (E 132).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Compresse a rilascio modificato da 60 mg: 5 anni.

Capsule rigide a rilascio modificato da 120 mg: 3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse a rilascio modificato da 60 mg:

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Capsule rigide a rilascio modificato da 120 mg:

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in blister di PVC opaco e alluminio.

Astuccio da 50 compresse da 60 mg.

Le capsule rigide sono confezionate in blister (PVC/PVDC/Alluminio).

Astuccio da 28 capsule rigide a rilascio modificato da 120 mg

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3 - Ulm (Germania)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Diltiazem ratiopharm 60 mg compresse a rilascio modificato

A.I.C. n. 033175011

Diltiazem ratiopharm 120 mg capsule rigide a rilascio modificato

A.I.C. n. 033175023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 luglio 2000

Data del rinnovo più recente: 13 luglio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO