

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DILTIAZEM Sandoz 120 mg capsule rigide a rilascio prolungato

DILTIAZEM Sandoz 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Diltiazem Sandoz 120 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Ogni capsula a rilascio prolungato contiene 120 mg di diltiazem cloridrato

Eccipiente con effetto noto: saccarosio

Diltiazem Sandoz 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Ogni capsula a rilascio prolungato contiene 300 mg di diltiazem cloridrato

Eccipiente con effetto noto: saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 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

Adulti: la dose iniziale consigliata è di 90 mg due volte al giorno. Tale dose può essere aumentata ad una capsula da 120 mg due volte al giorno o una da 300 mg al giorno, in funzione della risposta terapeutica e della tollerabilità.

Anziani: la dose dovrebbe essere iniziata al più basso livello e quindi essere incrementata gradualmente.

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

Diltiazem Sandoz 120 mg Capsule rigide a rilascio prolungato e Diltiazem Sandoz 300 mg Capsule rigide a rilascio prolungato sono forme farmaceutiche indicate per la terapia di mantenimento.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza di impiego e l'efficacia nei bambini non sono state ancora stabilite. 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 medicinali antipertensivi, utilizzare la dose minima efficace. Particolare cautela è richiesta all'inizio del trattamento.

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 congestione polmonare.
- Sindrome del nodo del seno tranne che in presenza di pacemaker ventricolare funzionante.
- Disturbi della conduzione (blocco seno atriale).
- Blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado in pazienti senza pace-maker funzionante.
- Bradicardia grave (sotto i 40 bpm).
- Insufficienza ventricolare sinistra con stasi polmonare.
- Insufficienza cardiaca congestizia.
- Uso concomitante 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 4.2).
- Associazione con ivabradina (vedere paragrafo 4.5).
- Uso concomitante con lomitapide (vedere paragrafo 4.5).

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.

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.

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 medicinali antipertensivi, utilizzare la dose minima efficace.

Particolare cautela è richiesta all'inizio del trattamento.

E' necessario un attento monitoraggio nei pazienti con diabete mellito latente o manifesto a causa del rischio di aumento della glicemia.

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.

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

Come altri calcio antagonisti, il diltiazem ha un effetto inibitorio sulla motilità intestinale. Pertanto deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio di sviluppare un'ostruzione intestinale.

I residui delle compresse derivanti dalle formulazioni a lento rilascio possono essere presenti nelle feci del paziente; tuttavia il ritrovamento di tali residui nelle feci non ha rilevanza clinica.

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.

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.

Poiché le formulazioni a rilascio prolungato 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.

Questo medicinale 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 e altre forme d'interazione

Associazioni controindicate

- DANTROLENE (infusione)
- Quando un altro calcio-antagonista (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 combinato con ivabradina è controindicato a causa dell'effetto aggiuntivo del diltiazem alla ivabradina nella riduzione della frequenza cardiaca (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

- 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.
- TEOFILLINA: aumento dei livelli ematici di teofillina libera.
- 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 e scompenso cardiovascolare (effetto sinergico).
- Tali associazioni non devono essere impiegate se non solo 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.
- **CARBAMAZEPINA:** aumento dei livelli ematici di carbamazepina libera.
- Si consiglia di misurare i livelli ematici di carbamazepina e adattare la posologia, se necessario.
- **RIFAMPICINA:** rischio di riduzione dei livelli plasmatici di diltiazem dopo l'inizio della terapia con rifampicina. I pazienti devono essere controllati attentamente quando iniziano o interrompono il trattamento con rifampicina.
- **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 medicinali anti-H₂. Può essere necessaria una modifica della dose giornaliera di diltiazem.
- **CICLOSPORINA:** aumento dei livelli ematici di ciclosporina.
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.
- **FENITOINA:** il diltiazem determina un aumento della concentrazione plasmatica di fenitoina; la fenitoina riduce l'effetto di diltiazem. Si raccomanda di monitorare la concentrazione plasmatica di fenitoina.
- **ACETILSALICILATI [Acido acetilsalicilico/Acetilsalicilato di lisina]:** a causa del rischio di sanguinamento dovuto al potenziale effetto additivo sull'aggregazione piastrinica, la somministrazione concomitante di diltiazem con acetilsalicilati [Acido acetilsalicilico/Acetilsalicilato di lisina] deve essere intrapresa con cautela.
- **ANTIDEPRESSIVI:** aumento della concentrazione plasmatica dell'imipramina e, probabilmente, anche degli altri triciclici.
- **ANTIPSICOTICI:** aumento dell'effetto ipotensivo.
- **LITIO:** rischio di aumento degli effetti neurotossici del litio.
- **ANESTETICI:** vedere paragrafo 4.4.
- **MEZZO 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 necessarie cautela ed un'attenta titolazione in pazienti che ricevono diltiazem insieme ad altri medicinali 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 due 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.

Il 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 medicinali co-somministrati. La co-somministrazione di diltiazem con un induttore del CYP3A4 può comportare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del diltiazem.

BENZODIAZEPINE (midazolam, triazolam): il diltiazem aumenta significativamente la concentrazione plasmatica 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.

CORTICOSTERODI (metilprednisolone): inibizione del metabolismo del metilprednisolone (CYP3A4) ed inibizione della glicoproteina-P. I pazienti devono essere attentamente monitorati quando si inizia un trattamento con metilprednisolone. Può essere necessario un aggiustamento della dose di metilprednisolone.

STATINE: il diltiazem è un inibitore del CYP3A4 ed è stato osservato che aumenta significativamente l'AUC di alcune statine. Il rischio di miopatia e rhabdomiolisi dovuto alle statine metabolizzate dal CYP3A4 può essere aumentato dall'uso concomitante di diltiazem. Se possibile, in associazione al diltiazem dovrebbe essere usata una statina non metabolizzata dal CYP3A4, altrimenti è richiesto uno stretto monitoraggio di segni e sintomi di una potenziale tossicità dovuta alla statina.

CILOSTAZOLO: inibizione del metabolismo del cilostazolo (CYP3A4). Diltiazem ha dimostrato di aumentare l'esposizione al cilostazolo e potenziare la sua attività farmacologica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di diltiazem è controindicato in gravidanza.

Diltiazem Sandoz 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.

Allattamento

Il diltiazem è escreto nel latte materno in basse concentrazioni. L'allattamento durante l'assunzione di questo medicinale deve essere evitato.

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

Diltiazem Sandoz è controindicato nelle donne in età fertile che non utilizzano anticoncezionali efficaci.

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.

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 di 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 e definita attraverso la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); molto raro ($\leq 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nei diversi gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati 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 del metabolismo e della nutrizione				Anoressia, aumento ponderale		Iperglicemia
Disturbi psichiatrici			Nervosismo, insonnia	Amnesia, depressione, cambiamento della personalità, allucinazioni, sonnolenza		Cambiamenti nell'umore (inclusa depressione)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri		Parestesie, tinnito, tremore		Sindrome extrapiramidale (disturbi dell'andatura, vertigini)
Patologie dell'occhio				Ambliopia, irritazione oculare		
Patologie cardiache		Blocco atrioventricolare (di primo, secondo o terzo grado;	Bradocardia	Aritmia, ipotensione ortostatica, sincope, angina		Blocco seno atriale, insufficienza cardiaca congestizia,

		blocco di branca), palpitazioni				anomalie elettrocardiografiche, arresto sinusale, arresto cardiaco (asistolia). In caso di somministrazione endovenosa o per infusione: ipotensione scarsamente tollerata, bradicardia o blocco atrioventricolare a livello del nodo
Patologie vascolari		Vampate di calore	Ipotensione ortostatica			Vasculite (inclusa vasculite leucocitoclastica), Edema (soprattutto degli arti inferiori), sudorazione, mal di testa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea		Broncospasmo, incluso aggravamento dell'asma
Patologie gastrointestinali		Stipsi, dispepsia, dolore gastrico, nausea	Vomito, diarrea	Secchezza della bocca, alterazione del gusto, dolore addominale		Iperplasia gengivale
Patologie epatobiliari			Aumento degli enzimi epatici (aumento di AST, ALT, ALP, LDH)	Aumento dell'enzima creatinfosfochinasi		Epatiti
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema		Orticaria, prurito, eritema generalizzato (caratterizzato da vasculite leucocitoclasti		Fotosensibilità (compresa cheratosi lichenoidale nelle aree di pelle esposte al sole), edema

				ca) petecchie		angioneurotico, eruzione cutanea, eritema multiforme (compresa sindrome di Steven-Johnson e necrolisi epidermica tossica o sindrome di Lyell), sudorazione, dermatite esfoliativa, pustolosi esantematosa acuta generalizzata, occasionalmente eritema desquamativo con o senza febbre, sindrome lupus-simile
Patologia del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo				Dolore osteoarticolare		
Patologie renali e urinarie				Nicturia, poliuria	Nefrite interstiziale	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Impotenza		Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Malessere				Astenia

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, arresto sinusale 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 un'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: calcio antagonisti selettivi con effetto cardiaco diretto, derivati benzodiazepinici

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. Quest'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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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-monodemetildiltiazem rappresenta circa il 35% del diltiazem in circolo.

Una percentuale di diltiazem compresa tra lo 0,7% e il 5% viene escreta immutata 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.

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 Sandoz 120 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Eccipienti: Microgranuli di saccarosio e amido di mais, povidone, talco, acquacoat ECD 30, dibutylsebacato, etilcellulosa, saccarosio.

Composizione della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), eritrosina (E127), indigotina (E132).

Diltiazem Sandoz 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Eccipienti: Microgranuli di saccarosio e amido di mais, povidone, talco, acquacoat ECD 30, dibutylsebacato, etilcellulosa, saccarosio.

Composizione della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), eritrosina (E127), indigotina (E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Diltiazem Sandoz 120 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Blister in PVC e alluminio contenente 24 capsule

Diltiazem Sandoz 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Blister in PVC e alluminio contenente 14 capsule

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento e la manipolazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA) - Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 033682028 - 120 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 24 capsule in blister PVC/AL

AIC n. 033682030 - 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 14 capsule in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06.12.1999/06.12.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco