RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DILTIAZEM EG 60 mg Compresse
DILTIAZEM EG 120 mg Capsule rigide a rilascio modificato
DILTIAZEM EG 180 mg Capsule rigide a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DILTIAZEM EG 60 mg Compresse
Ogni compressa contiene:
Principio attivo: diltiazem cloridrato 60 mg.

DILTIAZEM EG 120 mg Capsule rigide a rilascio modificato
Ogni capsula a rilascio modificato contiene:
Principio attivo: diltiazem cloridrato 120 mg.

DILTIAZEM EG 180 mg Capsule rigide a rilascio modificato
Ogni capsula a rilascio modificato contiene:
Principio attivo: diltiazem cloridrato 180 mg.

Per gli eccipienti vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

DILTIAZEM EG 60 mg Compresse: compresse per uso orale.
DILTIAZEM EG 120 mg Capsule rigide a rilascio modificato: capsule rigide a rilascio modificato per uso orale.
DILTIAZEM EG 180 mg Capsule rigide a rilascio modificato: capsule rigide a rilascio modificato per uso orale.

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

DILTIAZEM EG 60 mg Compresse

Angina pectoris:
1 compressa tre volte al giorno, ad intervalli regolari. Se necessario, la dose potrà essere aumentata fino a due compresse tre volte al giorno in base al parere del medico.
Ipertensione:
Da mezza ad una compressa tre volte al giorno.

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

DILTIAZEM EG 120 mg Capsule rigide a rilascio modificato
DILTIAZEM EG 180 mg Capsule rigide a rilascio modificato

Ipertensione: 240 mg una volta al giorno.
Per ottenere una risposta clinica soddisfacente ed individuare il dosaggio ottimale può essere necessario partire da 120 mg al giorno ed aumentare la dose di 60 mg o 120 mg ogni 2 settimane (solitamente il dosaggio ottimale varia da 240 a 360 mg al giorno).
Per i pazienti anziani e per coloro che soffrono di insufficienza epatica o renale, è necessario usare una dose più bassa (una capsula di DILTIAZEM EG Capsule rigide a rilascio modificato 120 mg) da prendersi una volta al giorno, almeno all'inizio della terapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ridurre il dosaggio se si notano reazioni avverse oppure se la frequenza del polso scende a meno di 50 battiti al minuto.

Popolazioni speciali

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

Nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale o epatica o che assumono contemporaneamente altri farmaci antipertensivi, utilizzare la dose minima efficace.
Particolare cautela è richiesta all'inizio del trattamento.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al diltiazem o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- 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 pacemaker ventricolare funzionante
- Bradicardia grave (sotto i 40 bpm)
- Insufficienza ventricolare sinistra con congestione polmonare
- Insufficienza cardiaca congestizia.
- Uso concomitante di un'infusione di dantrolene e amiodarone (vedere paragrafo 4.5).
- Gravidanza accertata o presunta, allattamento.
- Generalmente controindicato in età pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

4.4. Speciali avvertenze e 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). 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 antipertensivi, utilizzare la dose minima efficace.
Particolare cautela è richiesta all'inizio del trattamento.

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 del prodotto a lento rilascio possono passare 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.
Il diltiazem può essere impiegato senza rischio nei pazienti affetti da disturbi respiratori cronici.

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 di diltiazem a pronto rilascio con un'altra a rilascio prolungato.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono state accertate la sicurezza d'impiego e l'efficacia nei bambini.
In caso di cardiomegalia o ipotensione il trattamento deve essere intrapreso solo in ambiente ospedaliero.
Particolare cautela è richiesta all'inizio del trattamento.

Avvertenze su alcuni eccipienti: Diltiazem EG capsule a rilascio prolungato contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Avvertenze su alcuni eccipienti: Diltiazem EG compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di 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 antagonista del calcio e di dantrolene è dunque potenzialmente pericolosa (vedere paragrafo 4.3).
AMIODARONE
Il trattamento concomitante di diltiazem e amiodarone è controindicato poiché aumenta il rischio di bradicardia sinusale e blocco atrioventricolare (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.
ALFA-ANTAGONISTI: aumento degli effetti antipertensivi:
Il trattamento contemporaneo con alfa-antagonisti può indurre o aggravare l'ipotensione.
L'associazione di diltiazem con un alfa-antagonista deve essere presa in considerazione solo sotto stretto controllo della pressione sanguigna.
BETA-BLOCCANTI: possibilità di disturbi del ritmo (forte bradicardia, arresto sinusale), disturbi della conduzione seno-atriale e atrio ventricolare e insufficienza cardiaca (effetto sinergico).
Tali associazioni devono essere impiegate solo sotto stretta sorveglianza clinica ed elettrocardiografica, in particolare all'inizio del trattamento.

GLICOSIDI CARDIOATTIVI (es. digossina): aumento della concentrazione plasmatica di digossina; aumento del rischio di bradicardia; è richiesta cautela quando questi medicinali vengono associati a diltiazem, soprattutto nei soggetti anziani e quando 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.
ALTRI 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.
Si consiglia di misurare la concentrazione plasmatica di carbamazepina e adattare la dose, se necessario.
RIFAMPICINA: rischio di riduzione dei livelli plasmatici di diltiazem dopo l'inizio della terapia con rifampicina: il paziente deve essere attentamente monitorato quando inizia o interrompe il trattamento con rifampicina.
ANTI-H_2 (cimetidina, ranitidina): aumento della concentrazione plasmatica di diltiazem.
I pazienti in terapia con diltiazem devono essere attentamente controllati quando iniziano o interrompono il trattamento con farmaci anti-H_2. Può essere necessario un aggiustamento 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 dose 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 del diltiazem.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Associazioni da considerare con attenzione:
A causa di possibili effetti additivi, sono necessarie cautela ed un'attenta titolazione della dose nei pazienti che assumono diltiazem in associazione ad altri medicinali noti per influenzare la contrattilità cardiaca e/o la conduzione.

Il diitiazem è metabolizzato dal CYP3A4. É 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 diltiazem è anche un inibitore dell'isoforma CYP3A4. La co-somministrazione con altri substrati del CYP3A4 può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi i farmaci co-somministrati. La co-somministrazione di diltiazern 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 prolunga l'emivita plasmatica. É 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 é un inibitore del CYP3A4 ed è stato osservato che aumenta significativamente l'AUC di alcune statine. Il rischio di miopatia e rabdomiolisi dovuto alle statine metabolizzate dal CYP3A4 può essere aumentato dall'uso concomitante di diltiazem. Se possibile, in associazione al diltiazem deve essere usata una statina non metabolizzata dal CYP3A4, altrimenti è richiesto un attento monitoraggio di segni e sintomi di una potenziale tossicità dovuta alla statine.

4.6. Gravidanza e allattamento

Sono disponibili dati molto limitati sull'uso di diltiazem nelle pazienti in gravidanza. Il diltiazem ha mostrato tossicità riproduttiva in alcune specie animali (ratto, topo, coniglio). Il diltiazem è perciò controindicato in gravidanza, così come nelle donne in età fertile che non utilizzano anticoncezionali efficaci.
Il diltiazem viene escreto nel latte materno in basse concentrazioni, L'allattamento durante l'assunzione di questo medicinale deve essere evitato. Se l'utilizzo di diltiazem è considerato clinicamente essenziale, deve essere utilizzato un metodo alternativo per nutrire il bambino.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Sulla base delle reazioni indesiderate riportate, per esempio capogiri (comune), malessere (comune), la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari potrebbe essere alterata.
Comunque non esistono studi a riguardo.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati vengono riportati secondo le seguenti categorie di frequenza secondo MedDRA: Molto comune (≥ 1/10); comune (da ≥ 1/100 a < 1/10); non comune (da ≥ 1/1000 a < 1/100); raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1000); molto raro (< 1/10.000); non nota (non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Nei diversi gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

	Molto comune	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Non nota**
Patologie del sistema emo-linfopoietico					Trombocitope-nia, leucope-nia, allunga-

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

					mento del tempo di emorragia
Disturbi psichiatrici			Nervosismo, insonnia	Amnesia, depressione, cambiamento della personalità, allucinazioni, sonnolenza	Cambiamenti d'umore (compresa depressione)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri		Parestesie, tinnito,tremore	Sindrome extrapiramidale
Patologie cardiache		Blocco atrioventricolare (può essere di primo, secondo o terzo grado; può presentarsi blocco del fascio di His), palpitazioni	Bradicardia	Palpitazioni, aritmia, asistolia, sincope,angina	Blocco seno atriale, insufficienza cardiaca congestizia
Patologie vascolari		Vampate	Ipotensione ortostatica		Vasculite (compresa vasculite leucocitoclastica) Edema (soprattutto degli arti inferiori), sudorazione
Patologie gastrointestinali		Costipazione, dispepsia, dolore gastrico, nausea	Vomito, diarrea	Secchezza delle fauci, Alterazione del gusto Dolore addominale	Iperplasia delle gengive
Patologie epatobiliari			Aumento degli enzimi epatici (aumento di AST, ALT, ALP)		Epatite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Anoressia, aumento ponderale	Iperglicemia
Patologie renali e urinarie				Nicturia, poliuria, Nefrite interstiziale (molto raro)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema		Orticaria Petecchie Prurito	Fotosensibilità (compresa cheratosi lichenoide nelle aree di pelle esposte al sole), edema angioneurotico, eruzione cutanea, eritema multiforme (compresa

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

					sindrome di Steven-Johnson e necrolisi epidermica tossica), sudorazione, dermatite esfoliativa, pustolosi esantematosa acuta generalizzata, occasionalmente eritema desquamativo con o senza febbre
Patologie dei sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo				Dolore osteoarticolare	
Patologie dell'occhio				Ambliopia, irritazione oculare	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea	Epistassi
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Impotenza	Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Malessere		Astenia	
Esami diagnostici			Aumento dei livelli ematici di LDH e CPK		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/o diuresi osmotica.
I disturbi dell'automaticità e della conduzione possono essere risolti con una induzione elettrosistolica temporanea. I trattamenti correttivi proposti sono: atropina, agenti vasopressori quali l'adrenalina, agenti inotropi, glucagone ed infusione di calcio gluconato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: 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-

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 infrahissiane.

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 immodificate o aumentate.
Dopo somministrazione acuta si osserva un moderato effetto natriuretico. Il diltiazem non stimola il sistema renina-angiotensina-aldosterore nel corso della terapia a lungo termine e non causa ritenzione di acqua e di sodio, come evidenziato dall'assenza di variazioni del peso corporeo e nel bilancio idrico ed elettrolitico del plasma.
Il diltiazem si comporta nei confronti del cuore come un coronarodilatatore, riducendo l'ipertrofia ventricolare sinistra nei soggetti ipertesi. Ha solo un lieve effetto sulla gettata cardiaca.
Il diltiazem riduce il lavoro cardiaco mediante il suo moderato effetto bradicardizzante associato alla riduzione delle resistenze arteriose sistemiche.
Nel miocardio sano non si sono osservati effetti inotropi negativi. Il diltiazem riduce moderatamente la frequenza cardiaca e può determinare depressione dell'attività del nodo del seno, se questo è disturbato. Rallenta la conduzione atrioventricolare e vi è quindi un rischio di blocco AV.
Il diltiazem non modifica la conduzione nel fascio di His o a livello infrahissiano.
Il diltiazem non influenza la glicoregolazione e non ha effetti negativi sulle lipoproteine plasmatiche e sul metabolismo lipidico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

DILTIAZEM EG 60 mg Compresse
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-monodemetildiltiazem rappresenta circa il 35% del diltiazem in circolo.
Una percentuale di diltiazem compresa tra lo 0,7% e il 5% viene escreta immodificata con le urine.
Le concentrazioni plasmatiche medie sono più elevate nei pazienti con insufficienza renale ed epatica che nei soggetti sani.
Il diltiazem e i suoi metaboliti sono scarsamente dializzabili.

DILTIAZEM EG 120 mg Capsule rigide a rilascio modificato
DILTIAZEM EG 180 mg Capsule rigide a rilascio modificato
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.
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 contenute 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 del DILTIAZEM EG 120 mg, 180 mg, somministrato una volta al giorno, equivale a quella che si ottiene da una compressa ad effetto tradizionale (60 mg) somministrata 2, 3 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 Lista degli eccipienti

DILTIAZEM EG 60 mg Compresse
Ogni compressa contiene:
Eccipienti
Lattosio, polietilenglicole 6000, olio di ricino idrogenato, magnesio stearato.

DILTIAZEM EG 120 mg Capsule rigide a rilascio modificato
DILTIAZEM EG 180 mg Capsule rigide a rilascio modificato
Ogni capsula a rilascio modificato contiene:
Nucleo:
Microgranuli (amido di mais, saccarosio), Povidone (K30), Gomma lacca, Etilcellulosa, Talco
Rivestimento:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gelatina, Eritrosina (E127), Indigotina (E132), Titanio biossido (ad eccezione di Diltiazem EG 120 mg Capsule rigide a rilascio modificato).

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di Validità

DILTIAZEM EG 60 mg Compresse:
5 anni.

DILTIAZEM EG 120 mg Capsule rigide a rilascio modificato
DILTIAZEM EG 180 mg Capsule rigide a rilascio modificato
3 anni.

La data di scadenza riportata sull'astuccio si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DILTIAZEM EG 60 mg Compresse:
Le compresse sono contenute in blister di PVC opaco e alluminio.
Astuccio da 50 compresse 60 mg

DILTIAZEM EG 120 mg Capsule rigide a rilascio modificato
DILTIAZEM EG 180 mg Capsule rigide a rilascio modificato
Le capsule sono confezionate in blister (PVC/PVDC/Alluminio).
Astuccio da 28 capsule rigide a rilascio modificato ciascuno.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Non vi sono particolari istruzioni per l'uso del prodotto. Per le modalità di somministrazione vedi "Posologia e modo di somministrazione".

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. - Via D. Scarlatti, 31 - 20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DILTIAZEM EG 60 mg Compresse, 50 cpr	A.I.C. n. 032808040
DILTIAZEM EG 120 mg Capsule rigide a rilascio modificato, 28 cps	A.I.C. n. 032808014
DILTIAZEM EG 180 mg Capsule rigide a rilascio modificato, 28 cps	A.I.C. n. 032808026

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

DILTIAZEM EG 60 mg Compresse
27 Maggio 2000

DILTIAZEM EG 120 mg Capsule rigide a rilascio modificato
DILTIAZEM EG 180 mg Capsule rigide a rilascio modificato
13 Agosto 1997 / 7 Febbraio 2007

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2012

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).