

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diltiazem Sandoz Gmbh 60 mg compresse rivestite con film
Diltiazem Sandoz Gmbh 120 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Diltiazem Sandoz Gmbh *60 mg compresse rivestite con film*
Ogni compressa contiene 60 mg di diltiazem cloridrato
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato, olio di ricino

Diltiazem Sandoz Gmbh *120 mg compresse a rilascio prolungato*
Ogni compressa contiene 120 mg di diltiazem cloridrato:
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato, olio di ricino.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.
Compresse 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

Diltiazem Sandoz Gmbh 60 mg compresse rivestite con film

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 od epatica o che necessitano di due medicinali anti-ipertensivi la dose iniziale sarà di mezza compressa tre volte al giorno.

Diltiazem Sandoz Gmbh 120 mg compresse a rilascio prolungato

Angina pectoris ed ipertensione

1 compressa ogni dodici ore.

Diltiazem Sandoz Gmbh 120 mg è una forma farmaceutica indicata per la terapia di mantenimento.

Popolazione pediatrica

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

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 pacemaker ventricolare funzionante);
- Bradicardia grave (sotto i 40 bpm);
- Insufficienza ventricolare sinistra con stasi polmonare;
- Insufficienza cardiaca congestizia;
- Associazione con amiodarone e dantrolene (infusione) (vedere paragrafo 4.5);
- Gravidanza accertata o presunta, allattamento, donne in età fertile (vedere paragrafo 4.6);
- Generalmente controindicato in età pediatrica (vedere paragrafo 4.2);
- Associazione con ivabradina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' necessario un attento monitoraggio nei pazienti con ridotta funzionalità del ventricolo sinistro, bradicardia (rischio di esacerbazioni) o con blocco atrio-ventricolare di primo grado evidenziato da ECG (rischio di esacerbazione e raramente di blocco completo). Durante il trattamento è opportuno eseguire periodici controlli della funzionalità epatica e renale.

Negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale o epatica si può osservare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di diltiazem. La somministrazione concomitante di altri antiipertensivi può potenziare l'effetto ipotensivo del diltiazem. Pertanto, in tutti questi casi, può essere necessaria una modifica della posologia.

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.

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

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 farmaci 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 prolungato di diltiazem con un'altra.

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

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

Nelle feci dei pazienti possono essere presenti residui delle formulazioni a rilascio prolungato; tuttavia questo fatto non ha rilevanza clinica.

Popolazione pediatrica

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

Diltiazem Sandoz GmbH 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.

Diltiazem Sandoz GmbH contiene olio di ricino.

Può causare disturbi gastrici e diarrea.

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 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).

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 e insufficienza cardiaca (effetto sinergico).

Tali associazioni non devono essere impiegate se non 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 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.

- ◆ 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 deve essere impiegata solo sotto stretta sorveglianza clinica ed elettrocardiografica.
- ◆ NITRODERIVATI: aumento dell'effetto ipotensivo e lipotimie (effetti vasodilatatori additivi). In tutti i pazienti trattati con calcio antagonisti, la prescrizione di nitroderivati deve essere effettuata a dosi gradualmente crescenti.
- ◆ CICLOSPORINA: aumento dei livelli ematici di ciclosporina libera. Si consiglia di ridurre la dose di ciclosporina, controllare la funzionalità renale, misurare i livelli ematici di ciclosporina e adattare la posologia sia durante la terapia in associazione che dopo la sua sospensione.
- ◆ CARBAMAZEPINA: aumento dei livelli ematici di carbamazepina libera. Si consiglia di misurare i livelli ematici di carbamazepina e adattare la dose, se necessario.
- ◆ FENITOINA: il diltiazem determina un aumento della concentrazione plasmatica di fenitoina; la fenitoina riduce l'effetto di diltiazem.
- ◆ ANTIDEPRESSIVI: aumento della concentrazione plasmatica dell'imipramina e, probabilmente, anche degli altri triciclici.
- ◆ ANTIPSICOTICI: aumento dell'effetto ipotensivo.
- ◆ 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 medicinali anti-H₂. Può essere necessaria una modifica della dose giornaliera di diltiazem.

- ◆ 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.
- ◆ LITIO: rischio di aumento degli effetti neurotossici del litio.
- ◆ ANESTETICI: vedere paragrafo 4.4.

Associazioni da considerare con attenzione:

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

Il 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 farmaci 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 prolunga 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 rabdomiolisi 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 un attento monitoraggio di segni e sintomi di una potenziale tossicità della statina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Diltiazem Sandoz GmbH è controindicato in gravidanza.

I dati relativi all'uso di Diltiazem Sandoz GmbH in donne in gravidanza sono in numero molto limitato. Gli studi sugli animali (ratto, topo, coniglio) hanno mostrato tossicità produttiva.

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.

Allattamento

Il diltiazem viene 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.

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità:

	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 dell'umore (compresa 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; può presentarsi blocco di branca), palpitazioni	Bradicardia	Aritmia, asistolia, ipotensione ortostatica, sincope, angina		Blocco senoatriale, insufficienza cardiaca congestizia, anomalie elettrocardiografiche

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie vascolari		Vampate di calore	Ipotensione ortostatica			Vasculite (compresa vasculite leucocitoclastica), edema (soprattutto degli arti inferiori), sudorazione, mal di testa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea		
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 (AST, ALT, ALP, LDH)	Aumento dell'enzima creatinifosfochinasi		Epatite

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema		Orticaria, petecchie, prurito, eritema generalizzato (caratterizzato da vasculite leucocitoclastica)		Fotosensibilità (inclusa cheratosi lichenoide nelle aree cutanee esposte al sole), edema angioneurotico, eruzione cutanea, eritema multiforme (compresa sindrome di Steven-Johnson e necrolisi epidermica tossica o sindrome di Lyell), sudorazione, dermatite esfoliativa, pustolosi esantematica acuta generalizzata, occasionalmente eritema desquamativo con o senza febbre
Patologia del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo				Dolore osteoarticolare		
Patologie renali e urinarie				Nicturia, poliuria,	Nefrite interstiziale	

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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 farmacologici consigliati sono: atropina, agenti vasopressori quali l'adrenalina, agenti inotropi, glucagone e calcio gluconato per infusione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcioantagonisti 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. Questo effetto vasodilatatore, che è moderato a livello del sistema arterioso periferico, si rileva a dosi prive di effetto inotropo negativo ed è associato ad un aumento delle resistenze cardiache allo sforzo e alla prevenzione dello spasmo coronarico, con conseguente riduzione nella frequenza delle crisi di angina.

A livello miocardico, il diltiazem ha un effetto diretto sul metabolismo energetico; inoltre riduce le resistenze coronariche ed il consumo di ossigeno nel muscolo cardiaco.

I due principali metaboliti circolanti, cioè deacetildiltiazem e N-monodemetildiltiazem, inducono una vasodilatazione coronarica pari al 10 e al 20 %, rispettivamente, di quella del principio attivo.

Proprietà antiipertensive: il diltiazem diminuisce il tono della muscolatura liscia arteriosa riducendo l'ingresso di calcio nelle cellule muscolari lisce vascolari e determina vasodilatazione, che, a sua volta, causa una diminuzione nella resistenza periferica totale. Il diltiazem riduce la pressione arteriosa senza determinare tachicardia riflessa in diversi modelli di ipertensione nell'animale, in particolare nel ratto geneticamente iperteso.

Non modifica la gettata cardiaca e il flusso ematico renale.

Inoltre inibisce preferenzialmente gli effetti vasocostrittori della noradrenalina e dell'angiotensina II. Il diltiazem aumenta la diuresi senza modificare il rapporto sodio/potassio urinario e riduce l'ipertrofia cardiaca nel ratto geneticamente iperteso.

Dosi elevate di diltiazem riducono lo sviluppo di calcinosi arteriosa nel ratto trattato con alte dosi di vit. D3 o diidrotachisterolo.

I due principali metaboliti circolanti (deacetildiltiazem e N-monodemetildiltiazem) hanno un'attività farmacologica pari al 50 % circa di quella del principio attivo.

Studi nell'uomo

Proprietà anti-anginose: il diltiazem aumenta il flusso ematico coronarico riducendo la resistenza coronarica.

Grazie al suo moderato effetto bradicardizzante e alla riduzione delle resistenze arteriose sistemiche, il diltiazem riduce il lavoro cardiaco.

Dal punto di vista elettrofisiologico, il diltiazem causa moderata bradicardia nei soggetti normali, prolunga marginalmente la conduzione intranodale e non ha effetto sulla conduzione nel fascio di His e nelle strutture infrahisiane.

Proprietà antiipertensive: a livello vascolare, l'effetto calcio-antagonista del diltiazem produce una moderata vasodilatazione arteriosa e migliora la compliance delle grandi arterie. Tale ben bilanciata vasodilatazione porta ad una riduzione della pressione arteriosa nei soggetti ipertesi, grazie alla diminuzione delle resistenze periferiche, senza determinare tachicardia riflessa. Si osserva anzi un lieve rallentamento della

frequenza cardiaca. Le entità dei flussi ematici viscerali, in particolare quello renale e quello coronarico, risultano immutate o aumentate.

Dopo somministrazione acuta si osserva un moderato effetto natriuretico. Il diltiazem non stimola il sistema renina-angiotensina-aldosterone nel corso della terapia a lungo termine e non causa ritenzione di acqua e di sodio, come evidenziato dall'assenza di variazioni del peso corporeo e nel bilancio idrico ed elettrolitico del plasma.

Il diltiazem si comporta nei confronti del cuore come un coronarodilatatore, riducendo l'ipertrofia ventricolare sinistra nei soggetti ipertesi. Ha solo un lieve effetto sulla gettata cardiaca.

Il diltiazem riduce il lavoro cardiaco mediante il suo moderato effetto bradicardizzante associato alla riduzione delle resistenze arteriose sistemiche.

Nel miocardio sano non si sono osservati effetti inotropi negativi. Il diltiazem riduce moderatamente la frequenza cardiaca e può determinare depressione dell'attività del nodo del seno, se questo è disturbato. Rallenta la conduzione atrioventricolare e vi è quindi un rischio di blocco AV.

Il diltiazem non modifica la conduzione nel fascio di His o a livello infrahissiano.

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Diltiazem Sandoz GmbH 60 mg compresse rivestite con film:

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 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.

Diltiazem Sandoz GmbH 120 mg compresse a rilascio prolungato :

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: Cmax, AUC, Cmin; 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 imm modificata con le urine.

Le concentrazioni plasmatiche medie sono più elevate nei pazienti con insufficienza renale ed epatica

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 medicinale 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 medicinale in caso di gravidanza accertata o presunta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Diltiazem Sandoz GmbH 60 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, olio di ricino idrogenato, polividone, macrogol 6000, cellulosa microcristallina, sodio carbossimetilamido, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Film di rivestimento della compressa: ipromellosa, cellulosa microcristallina, acido stearico, titanio diossido (E171).

Diltiazem Sandoz GmbH 120 mg compresse a rilascio prolungato

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, olio di ricino idrogenato, magnesio stearato, acido stearico, idrossietilcellulosa.

Rivestimento della compressa: ipromellosa, cellulosa microcristallina, acido stearico, titanio diossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Diltiazem Sandoz GmbH 60 mg compresse rivestite con film: 3 anni.

Diltiazem Sandoz GmbH 120 mg compresse a rilascio prolungato: 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Diltiazem Sandoz GmbH 60 mg compresse rivestite con film:

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

Diltiazem Sandoz GmbH 120 mg compresse a rilascio prolungato:

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Diltiazem Sandoz GmbH 60 mg compresse rivestite con film

Astuccio contenente 50 compresse confezionate in blister Al/PP.

Diltiazem Sandoz GmbH 120 mg compresse a rilascio prolungato

Astuccio contenente 24 compresse confezionate in blister Al/PP

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl - Austria

Legale Rappresentante per l'Italia:

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 033652013 - 60 mg compresse rivestite con film, 50 compresse

AIC n. 033652025 - 120 mg compresse a rilascio prolungato, 24 compresse

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17/02/2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO