

DILZENE 60 mg COMPRESSE A RILASCIO MODIFICATO

diltiazem cloridrato

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Calcio-antagonista selettivo con effetto cardiaco diretto - derivato benzotiazepinico.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

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

CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg).
- Infarto miocardico acuto con congestione polmonare.
- Sindrome del nodo del seno, disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado in pazienti senza pacemaker ventricolare funzionante), bradicardia grave (meno di 40 bpm).
- Insufficienza cardiaca congestizia.
- Insufficienza ventricolare sinistra con stasi polmonare.
- Associazione con ivabradina (vedere "Interazioni").
- Associazione con amiodarone e dantrolene (infusione) (vedere "Interazioni").
- Gravidanza accertata o presunta, allattamento, donne in età fertile (vedere "Gravidanza" ed "Allattamento").
- Generalmente controindicato in età pediatrica (vedere "Dose, modo e tempo di somministrazione" e "Avvertenze speciali").

PRECAUZIONI PER L'USO

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 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 antipertensivi può potenziare l'effetto ipotensivo del diltiazem. Pertanto, in tutti questi casi, può essere necessaria una modifica della posologia.

Le controindicazioni e le precauzioni devono essere osservate scrupolosamente e deve esservi un controllo costante, in particolare della frequenza cardiaca, all'inizio del trattamento.

Poichè le formulazioni a rilascio controllato 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.

In caso di cardiomegalia o ipotensione il trattamento deve essere intrapreso solo in ambiente ospedaliero.

INTERAZIONI

Associazioni controindicate

Ivabradina

Diltiazem è controindicato in pazienti che ricevono ivabradina (rischio di bradicardia) (vedere "Controindicazioni").

Dantrolene (infusione)

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

L'associazione di un calcio-antagonista e di dantrolene è dunque potenzialmente pericolosa (vedere "Controindicazioni").

Amiodarone

Il trattamento concomitante di diltiazem e amiodarone è controindicato poiché aumenta il rischio di bradicardia sinusale e blocco atrioventricolare (vedere "Controindicazioni").

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 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.

Antiarritmici: poiché il diltiazem ha proprietà antiaritmiche, la co-prescrizione con altri antiaritmici è sconsigliata a causa dell'aumento di effetti indesiderati cardiaci per effetto additivo.

Tale associazione non deve essere impiegata se non sotto stretta sorveglianza clinica ed elettrocardiografica.

Nitroderivati: aumento dell'effetto ipotensivo e lipotimie (effetti vasodilatatori additivi).

In tutti i pazienti trattati con calcio-antagonisti, la prescrizione di nitroderivati deve essere effettuata a dosi gradualmente crescenti.

Ciclosporina: aumento dei livelli ematici di ciclosporina libera.

Si consiglia di ridurre la dose di ciclosporina, controllare la funzionalità renale, misurare i livelli ematici di ciclosporina e adattare la posologia sia durante la terapia in associazione che dopo la sua sospensione.

Carbamazepina: aumento dei livelli ematici di carbamazepina libera.

Si consiglia di misurare i livelli ematici di carbamazepina e adattare la posologia, se necessario.

Fenitoina: il diltiazem determina un aumento della concentrazione plasmatica di fenitoina; la fenitoina riduce l'effetto del diltiazem.

Antidepressivi: aumento della concentrazione plasmatica dell'imipramina e, probabilmente, anche degli altri 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 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.

Anestesia: la depressione della contrattilità, della conduttività e dell'automatismo cardiaci, così come la vasodilatazione associata agli anestetici, possono essere potenziati dai bloccanti dei canali del calcio. Se anestetici alogenati e diltiazem vengono utilizzati contemporaneamente, la dose di diltiazem deve essere adattata alla risposta emodinamica. Nei pazienti trattati contemporaneamente con diltiazem e curato durante l'anestesia, si può osservare una riduzione della velocità di decurarizzazione.

L'uso contemporaneo di nitrati durante l'anestesia può potenziare l'effetto ipotensivo di diltiazem (vedere "Avvertenze speciali").

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 che modificano la contrattilità cardiaca e/o la conduzione.

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 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 diltiazem con un induttore del CYP3A4 può comportare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del diltiazem.

L'uso concomitante di diltiazem con tali farmaci può aumentare il rischio di effetti indesiderati (es. disturbi a livello muscolare con alcune statine).

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.

Corticosteroidi (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 rhabdmiolisi 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 statina.

AVVERTENZE SPECIALI

La brusca interruzione del trattamento può essere associata ad un peggioramento dell'angina. 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.

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.

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

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 i canali del calcio.

DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato contiene lattosio, quindi se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Il diltiazem è controindicato in gravidanza.

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).

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

Poichè il diltiazem viene escreto nel latte materno, 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.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Attenzione: il medicinale può indurre sonnolenza (raramente), capogiri (comune), malessere (comune). Evitare, in tal caso, di guidare o di usare macchinari.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Angina pectoris

Una 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 farmaci antiipertensivi la dose iniziale sarà di mezza compressa tre volte al giorno.

Popolazioni speciali

Età pediatrica

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

Pazienti anziani

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.

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.

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.

EFFETTI INDESIDERATI

Le seguenti reazioni avverse sono classificate per classe sistemica organica e per frequenza usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 10\%$), comune ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), non comune ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), molto raro ($< 0,01\%$). Per alcune reazioni avverse la frequenza è stata indicata come "non nota" non essendo possibile determinarla sulla base dei dati disponibili.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Frequenza non nota: trombocitopenia, leucopenia, allungamento del tempo di emorragia.

Disturbi psichiatrici

Non comune: nervosismo, insonnia.

Raro: amnesia, depressione, cambiamento della personalità, allucinazioni, sonnolenza.

Frequenza non nota: cambiamenti d'umore (compresa depressione).

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri.

Raro: parestesie, tinnito, tremore.

Frequenza non nota: sindrome extrapiramidale (disturbi dell'andatura), vertigini.

Patologie cardiache

Comune: blocco atrioventricolare (può essere di primo, secondo o terzo grado; può presentarsi blocco del fascio di His). Palpitazioni.

Non comune: bradicardia.

Raro: aritmia, asistolia, sincope, angina.

Frequenza non nota: blocco seno atriale, insufficienza cardiaca congestizia, anomalie elettrocardiografiche.

Patologie vascolari

Comune: vampate.

Non comune: ipotensione ortostatica.

Frequenza non nota: vasculite (compresa vasculite leucocitoclastica), edema (soprattutto degli arti inferiori), sudorazione. I fenomeni dovuti a vasodilatazione (mal di testa, vampate di calore e in particolare l'edema degli arti inferiori) sono dose-dipendenti e risultano più frequenti negli anziani e sono in relazione all'attività farmacologica del prodotto.

Patologie gastrointestinali

Comune: costipazione, dispepsia, dolore gastrico, nausea.

Non comune: vomito, diarrea.

Raro: secchezza delle fauci, alterazione del gusto, dolore addominale.

Frequenza non nota: iperplasia delle gengive.

Patologie epatobiliari

Non comune: aumento degli enzimi epatici (aumento di AST, ALT, ALP); tali aumenti sono in genere transitori.

Frequenza non nota: epatite, reversibile dopo interruzione del trattamento.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: anoressia, aumento ponderale.

Frequenza non nota: iperglicemia.

Patologie renali e urinarie

Raro: nicturia, poliuria.

Molto raro: nefrite interstiziale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eritema.

Raro: orticaria, petecchie, prurito, eritema generalizzato.

Frequenza non nota: fotosensibilità (compresa cheratosi lichenoidale nelle aree di pelle esposte al sole), edema angioneurotico, eruzione cutanea, eritema multiforme (compresa sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica o sindrome di Lyell), sudorazione, dermatite esfoliativa, pustolosi esantematosa acuta generalizzata, occasionalmente eritema desquamativo con o senza febbre.

Patologia del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Raro: dolore osteoarticolare.

Patologie dell'occhio

Raro: ambliopia, irritazione oculare.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea.

Frequenza non nota: epistassi.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: impotenza.

Frequenza non nota: ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: edema periferico.

Comune: malessere.

Raro: astenia.

Esami diagnostici

Non comune: aumento dei livelli ematici di LDH e CPK.

Frequenza non nota: iperglicemia.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati. E' importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

COMPOSIZIONE

Una compressa a rilascio modificato divisibile contiene:

Principio attivo: diltiazem cloridrato mg 60.

Eccipienti: lattosio, olio idrogenato, macrogol 6000, magnesio stearato.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse a rilascio modificato. Astuccio da 50 compresse divisibili in blister.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

PRODUTTORE

Alfasigma S.p.A. - Via Pontina km 30,400 - 00071 Pomezia (RM)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: Agosto 2017

FI 101

DILZENE 120 mg COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO

diltiazem cloridrato

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Calcio-antagonista selettivo con effetto cardiaco diretto - derivato benzotiazepinico.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

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

CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg).
- Infarto miocardico acuto con congestione polmonare.
- Sindrome del nodo del seno, disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado in pazienti senza pacemaker ventricolare funzionante), bradicardia grave (meno di 40 bpm).
- Insufficienza cardiaca congestizia.
- Insufficienza ventricolare sinistra con stasi polmonare.
- Associazione con ivabradina (vedere "Interazioni").
- Associazione con amiodarone e dantrolene (infusione) (vedere "Interazioni").
- Gravidanza accertata o presunta, allattamento, donne in età fertile (vedere "Gravidanza" ed "Allattamento").
- Generalmente controindicato in età pediatrica (vedere "Avvertenze speciali").

PRECAUZIONI PER L'USO

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 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 antipertensivi può potenziare l'effetto ipotensivo del diltiazem. Pertanto, in tutti questi casi, può essere necessaria una modifica della posologia.

Le controindicazioni e le precauzioni devono essere osservate scrupolosamente e deve esservi un controllo costante, in particolare della frequenza cardiaca, all'inizio del trattamento.

Poichè le formulazioni a rilascio controllato 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.

In caso di cardiomegalia o ipotensione il trattamento deve essere intrapreso solo in ambiente ospedaliero.

INTERAZIONI

Associazioni controindicate

Ivabradina

Diltiazem è controindicato in pazienti che ricevono ivabradina (rischio di bradicardia) (vedere "Controindicazioni").

Dantrolene (infusione)

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

L'associazione di un calcio-antagonista e di dantrolene è dunque potenzialmente pericolosa (vedere "Controindicazioni").

Amiodarone

Il trattamento concomitante di diltiazem e amiodarone è controindicato poiché aumenta il rischio di bradicardia sinusale e blocco atrioventricolare (vedere "Controindicazioni").

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 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.

Nitroderivati: aumento dell'effetto ipotensivo e lipotimie (effetti vasodilatatori additivi).

In tutti i pazienti trattati con calcio-antagonisti, la prescrizione di nitroderivati deve essere effettuata a dosi gradualmente crescenti.

Ciclosporina: aumento dei livelli ematici di ciclosporina libera.

Si consiglia di ridurre la dose di ciclosporina, controllare la funzionalità renale, misurare i livelli ematici di ciclosporina e adattare la posologia sia durante la terapia in associazione che dopo la sua sospensione.

Carbamazepina: aumento dei livelli ematici di carbamazepina libera.

Si consiglia di misurare i livelli ematici di carbamazepina e adattare la posologia, se necessario.

Fenitoina: il diltiazem determina un aumento della concentrazione plasmatica di fenitoina; la fenitoina riduce l'effetto del diltiazem.

Antidepressivi: aumento della concentrazione plasmatica dell'imipramina e, probabilmente, anche degli altri 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 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.

Anestesia: la depressione della contrattilità, della conduttività e dell'automatismo cardiaci, così come la vasodilatazione associata agli anestetici, possono essere potenziati dai bloccanti dei canali del calcio. Se anestetici alogenati e diltiazem vengono utilizzati contemporaneamente, la dose di diltiazem deve essere adattata alla risposta emodinamica. Nei pazienti trattati contemporaneamente con diltiazem e curato durante l'anestesia, si può osservare una riduzione della velocità di decurarizzazione.

L'uso contemporaneo di nitrati durante l'anestesia può potenziare l'effetto ipotensivo di diltiazem (vedere "Avvertenze speciali").

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 che modificano la contrattilità cardiaca e/o la conduzione.

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 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

diltiazem con un induttore del CYP3A4 può comportare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del diltiazem.

L'uso concomitante di diltiazem con tali farmaci può aumentare il rischio di effetti indesiderati (es. disturbi a livello muscolare con alcune statine).

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.

Corticosteroidi (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 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 statina.

AVVERTENZE SPECIALI

La brusca interruzione del trattamento può essere associata ad un peggioramento dell'angina.

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.

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 i canali del calcio.

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.

Non sono state accertate la sicurezza d'impiego e l'efficacia nei bambini. L'uso del diltiazem non è raccomandato nei bambini (vedere "Controindicazioni").

Le compresse di *DILZENE 120 mg in compresse a rilascio prolungato* sono rivestite da una membrana polimerica insolubile che permette il rilascio controllato del principio attivo; tale membrana non viene modificata dal passaggio nel tratto gastrointestinale, il suo eventuale ritrovamento nelle feci non è quindi da interpretarsi come un segno di non efficacia del prodotto.

DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato contiene saccarosio, quindi se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale. Contiene olio di ricino polimerizzato: può causare disturbi gastrici e diarrea.

Gravidanza

Diltiazem è controindicato in gravidanza.

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).

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

Poiché il diltiazem viene escreto nel latte materno, 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.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Attenzione: il medicinale può indurre sonnolenza (raramente), capogiri (comune), malessere (comune). Evitare, in tal caso, di guidare veicoli o di usare macchinari.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Angina pectoris ed ipertensione

Una compressa ogni dodici ore.

DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato è una forma farmaceutica indicata per la terapia di mantenimento.

LE COMPRESSE NON DEVONO ESSERE MASTICATE, MA DEGLUTITE INTERE CON UN PÒ DI LIQUIDO.

Popolazioni speciali

Età pediatrica

Non sono state accertate la sicurezza di impiego e l'efficacia nei bambini.

L'uso di diltiazem nei bambini non è raccomandato.

Pazienti anziani

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.

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.

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.

EFFETTI INDESIDERATI

Le seguenti reazioni avverse sono classificate per classe sistemico organica e per frequenza usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 10\%$), comune ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), non comune ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), molto raro ($< 0,01\%$). Per alcune reazioni avverse la frequenza è stata indicata come "non nota" non essendo possibile determinarla sulla base dei dati disponibili.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Frequenza non nota: trombocitopenia, leucopenia, allungamento del tempo di emorragia.

Disturbi psichiatrici

Non comune: nervosismo, insonnia.

Raro: amnesia, depressione, cambiamento della personalità, allucinazioni, sonnolenza.

Frequenza non nota: cambiamenti d'umore (compresa depressione).

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri.

Raro: parestesie, tinnito, tremore.

Frequenza non nota: sindrome extrapiramidale (disturbi dell'andatura), vertigini.

Patologie cardiache

Comune: blocco atrioventricolare (può essere di primo, secondo o terzo grado; può presentarsi blocco del fascio di His). Palpitazioni.

Non comune: bradicardia.

Raro: aritmia, asistolia, sincope, angina.

Frequenza non nota: blocco seno atriale, insufficienza cardiaca congestizia, anomalie elettrocardiografiche.

Patologie vascolari

Comune: vampate.

Non comune: ipotensione ortostatica.

Frequenza non nota: vasculite (compresa vasculite leucocitoclastica), edema (soprattutto degli arti inferiori), sudorazione. I fenomeni dovuti a vasodilatazione (mal di testa, vampate di calore e in particolare l'edema degli arti inferiori) sono dose-dipendenti e risultano più frequenti negli anziani e sono in relazione all'attività farmacologica del prodotto.

Patologie gastrointestinali

Comune: costipazione, dispepsia, dolore gastrico, nausea.

Non comune: vomito, diarrea.

Raro: secchezza delle fauci, alterazione del gusto, dolore addominale.

Frequenza non nota: iperplasia delle gengive.

Patologie epatobiliari

Non comune: aumento degli enzimi epatici (aumento di AST, ALT, ALP); tali aumenti sono in genere transitori.

Frequenza non nota: epatite, reversibile dopo interruzione del trattamento.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: anoressia, aumento ponderale.

Frequenza non nota: iperglicemia.

Patologie renali e urinarie

Raro: nicturia, poliuria.

Molto raro: nefrite interstiziale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eritema.

Raro: orticaria, petecchie, prurito, eritema generalizzato.

Frequenza non nota: fotosensibilità (compresa cheratosi lichenoidale nelle aree di pelle esposte al sole), edema angioneurotico, eruzione cutanea, eritema multiforme (compresa sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica o sindrome di Lyell), sudorazione, dermatite esfoliativa, pustolosi esantematosa acuta generalizzata, occasionalmente eritema desquamativo con o senza febbre.

Patologia del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Raro: dolore osteoarticolare.

Patologie dell'occhio

Raro: ambliopia, irritazione oculare.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea.

Frequenza non nota: epistassi.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: impotenza.

Frequenza non nota: ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: edema periferico.

Comune: malessere.

Raro: astenia.

Esami diagnostici

Non comune: aumento dei livelli ematici di LDH e CPK.

Frequenza non nota: iperglicemia.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati. È importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

COMPOSIZIONE

Una compressa a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: diltiazem cloridrato mg 120.

Eccipienti: *Nucleo:* citrato monosodico, saccarosio, povidone, magnesio stearato, macrogol 6000. *Rivestimento:* saccarosio, polimero di rivestimento, acetiltributil citrato, olio di ricino polimerizzato, sodio bicarbonato, etilvanillina, titanio diossido (E171).

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse a rilascio prolungato. Astuccio da 24 compresse, in blister.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

PRODUTTORE

Alfasigma S.p.A - Via Pontina km 30,400 - 00071 Pomezia (RM)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: Agosto 2017

FI 101

Agenzia Italiana del Farmaco

DILZENE 300 mg CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO

diltiazem cloridrato

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Calcio-antagonista selettivo con effetto cardiaco diretto - derivato benzotiazepinico.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

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

CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg).
- Infarto miocardico acuto con congestione polmonare.
- Sindrome del nodo del seno, disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado in pazienti senza pacemaker ventricolare funzionante), bradicardia grave (meno di 40 bpm).
- Insufficienza cardiaca congestizia.
- Insufficienza ventricolare sinistra con stasi polmonare.
- Associazione con ivabradina (vedere "Interazioni").
- Associazione con amiodarone e dantrolene (infusione) (vedere "Interazioni").
- Gravidanza accertata o presunta, allattamento, donne in età fertile (vedere "Gravidanza" ed "Allattamento").
- Generalmente controindicato in età pediatrica (vedere "Avvertenze speciali").

PRECAUZIONI PER L'USO

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 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 antipertensivi può potenziare l'effetto ipotensivo del diltiazem. Pertanto, in tutti questi casi, può essere necessaria una modifica della posologia.

Le controindicazioni e le precauzioni devono essere osservate scrupolosamente e deve esservi un controllo costante, in particolare della frequenza cardiaca, all'inizio del trattamento.

Poichè le formulazioni a rilascio controllato 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.

In caso di cardiomegalia o ipotensione il trattamento deve essere intrapreso solo in ambiente ospedaliero.

INTERAZIONI

Associazioni controindicate

Ivabradina

Diltiazem è controindicato in pazienti che ricevono ivabradina (rischio di bradicardia) (vedere "Controindicazioni").

Dantrolene (infusione)

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

L'associazione di un calcio-antagonista e di dantrolene è dunque potenzialmente pericolosa (vedere "Controindicazioni").

Amiodarone

Il trattamento concomitante di diltiazem e amiodarone è controindicato poiché aumenta il rischio di bradicardia sinusale e blocco atrioventricolare (vedere "Controindicazioni").

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 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.

Antiarritmici: poiché il diltiazem ha proprietà antiaritmiche, la co-prescrizione con altri antiaritmici è sconsigliata a causa dell'aumento di effetti indesiderati cardiaci per effetto additivo.

Tale associazione non deve essere impiegata se non sotto stretta sorveglianza clinica ed elettrocardiografica.

Nitroderivati: aumento dell'effetto ipotensivo e lipotimie (effetti vasodilatatori additivi).

In tutti i pazienti trattati con calcio-antagonisti, la prescrizione di nitroderivati deve essere effettuata a dosi gradualmente crescenti.

Ciclosporina: aumento dei livelli ematici di ciclosporina libera.

Si consiglia di ridurre le dosi di ciclosporina, controllare la funzionalità renale, misurare i livelli ematici di ciclosporina e adattare la posologia sia durante la terapia in associazione che dopo la sua sospensione.

Carbamazepina: aumento dei livelli ematici di carbamazepina libera.

Si consiglia di misurare i livelli ematici di carbamazepina e adattare la posologia, se necessario.

Fenitoina: il diltiazem determina un aumento della concentrazione plasmatica di fenitoina; la fenitoina riduce l'effetto del diltiazem.

Antidepressivi: aumento della concentrazione plasmatica dell'imipramina e, probabilmente, anche degli altri 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 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.

Anestesia: la depressione della contrattilità, della conduttività e dell'automatismo cardiaci, così come la vasodilatazione associata agli anestetici, possono essere potenziati dai bloccanti dei canali del calcio. Se anestetici alogenati e diltiazem vengono utilizzati contemporaneamente, la dose di diltiazem deve essere adattata alla risposta emodinamica. Nei pazienti trattati contemporaneamente con diltiazem e curato durante l'anestesia, si può osservare una riduzione della velocità di decurarizzazione.

L'uso contemporaneo di nitrati durante l'anestesia può potenziare l'effetto ipotensivo di diltiazem (vedere "Avvertenze speciali").

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.

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 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 diltiazem con un induttore del CYP3A4 può comportare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del diltiazem.

L'uso concomitante di diltiazem con tali farmaci può aumentare il rischio di effetti indesiderati (es. disturbi a livello muscolare con alcune statine).

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.

Corticosteroidi (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 rhabdmiolisi 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 statina.

AVVERTENZE SPECIALI

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.

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

La brusca interruzione del trattamento può essere associata ad un peggioramento dell'angina.

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.

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.

Gravidanza

Diltiazem è controindicato in gravidanza.

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).

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

Poiché il diltiazem viene escreto nel latte materno, 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.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Attenzione: il medicinale può indurre sonnolenza (raramente), capogiri (comune), malessere (comune). Evitare, in tal caso, di guidare veicoli o di usare macchinari.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Angina pectoris ed ipertensione

La dose è di una capsula al giorno in funzione della risposta terapeutica e della tollerabilità dopo aver iniziato la terapia con dosaggi più bassi di diltiazem.

Nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale o epatica o che necessitano di due farmaci antiipertensivi, occorre iniziare con dosaggi più bassi.

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.

DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato è una forma farmaceutica indicata per la terapia di mantenimento.

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

Popolazioni speciali

Età pediatrica

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

Pazienti anziani

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.

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.

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.

EFFETTI INDESIDERATI

Le seguenti reazioni avverse sono classificate per classe sistemica organica e per frequenza usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 10\%$), comune ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), non comune ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), molto raro ($< 0,01\%$). Per alcune reazioni avverse la frequenza è stata indicata come "non nota" non essendo possibile determinarla sulla base dei dati disponibili.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Frequenza non nota: trombocitopenia, leucopenia, allungamento del tempo di emorragia.

Disturbi psichiatrici

Non comune: nervosismo, insonnia.

Raro: amnesia, depressione, cambiamento della personalità, allucinazioni, sonnolenza.

Frequenza non nota: cambiamenti d'umore (compresa depressione).

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri.

Raro: parestesie, tinnito, tremore.

Frequenza non nota: sindrome extrapiramidale (disturbi dell'andatura), vertigini.

Patologie cardiache

Comune: blocco atrioventricolare (può essere di primo, secondo o terzo grado; può presentarsi blocco del fascio di His).

Non comune: bradicardia.

Raro: palpitazioni, aritmia, asistolia, sincope, angina.

Frequenza non nota: blocco seno atriale, insufficienza cardiaca congestizia, anomalie elettrocardiografiche.

Patologie vascolari

Comune: vampate.

Non comune: ipotensione ortostatica.

Frequenza non nota: vasculite (compresa vasculite leucocitoclastica), edema (soprattutto degli arti inferiori), sudorazione. I fenomeni dovuti a vasodilatazione (mal di testa, vampate di calore e in particolare l'edema degli arti inferiori) sono dose-dipendenti e risultano più frequenti negli anziani e sono in relazione all'attività farmacologica del prodotto.

Patologie gastrointestinali

Comune: costipazione, dispepsia, dolore gastrico, nausea.

Non comune: vomito, diarrea.

Raro: secchezza delle fauci, alterazione del gusto, dolore addominale.

Frequenza non nota: iperplasia delle gengive.

Patologie epatobiliari

Non comune: aumento degli enzimi epatici (aumento di AST, ALT, ALP); tali aumenti sono in genere transitori.

Frequenza non nota: epatite, reversibile dopo interruzione del trattamento.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: anoressia, aumento ponderale.

Frequenza non nota: iperglicemia.

Patologie renali e urinarie

Raro: nicturia, poliuria.

Molto raro: nefrite interstiziale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eritema.

Raro: orticaria, petecchie, prurito, eritema generalizzato.

Frequenza non nota: fotosensibilità (compresa cheratosi lichenoidale nelle aree di pelle esposte al sole), edema angioneurotico, eruzione cutanea, eritema multiforme (compresa sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica o sindrome di Lyell), sudorazione, dermatite esfoliativa, pustolosi esantematosa acuta generalizzata, occasionalmente eritema desquamativo con o senza febbre.

Patologia del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Raro: dolore osteoarticolare.

Patologie dell'occhio

Raro: ambliopia, irritazione oculare.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea.

Frequenza non nota: epistassi.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: impotenza.

Frequenza non nota: ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: edema periferico.

Comune: malessere.

Raro: astenia.

Esami diagnostici

Non comune: aumento dei livelli ematici di LDH e CPK.

Frequenza non nota: iperglicemia.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati. E' importante comunicare al medico o al farmacista qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Conservazione: conservare a temperatura non superiore a 30°C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

COMPOSIZIONE

Una capsula rigida a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: diltiazem cloridrato mg 300.

Eccipienti: cellulosa microcristallina, carmellosa sodica, copolimero acrilico e metacrilico esteri, etilcellulosa, monogliceridi diacetilati, magnesio stearato.

Componenti della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E 172).

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide a rilascio prolungato. Astuccio da 14 capsule, in blister.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

PRODUTTORE

Alfasigma S.p.A. - Via Pontina km 30,400 - 00071 Pomezia (RM)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: Agosto 2017

FI 101

DILZENE 50 mg/3 ml POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO

diltiazem cloridrato

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Calcio-antagonista selettivo con effetto cardiaco diretto - derivato benzotiazepinico.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Protezione del miocardio in corso di ischemia acuta da spasmo coronarico o da occlusione coronarica non funzionale.

Protezione del miocardio in corso di chirurgia cardiaca in circolazione extracorporea.

Tachicardia giunzionale parossistica. Fibrillazione e flutters atriali rapidi.

CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Disfunzioni sinusali senza pacemaker ventricolare funzionante.
- Blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado senza pacemaker ventricolare funzionante.
- Fibrillazione atriale o flutter con sindrome da pre-eccitazione ventricolare, in particolare quando il periodo refrattario della via accessoria è breve.
- Bradicardia grave.
- Ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg), associata a ipovolemia e/o a insufficienza cardiaca.
- Tachicardia ventricolare a complessi larghi (QRS \geq 0,12 sec.).
- Shock cardiogeno.
- Insufficienza cardiaca congestizia.
- Insufficienza ventricolare sinistra con stasi polmonare.
- Associazione con ivabradina (vedere "Interazioni").
- Associazione con amiodarone e dantrolene (infusione) (vedere "Interazioni").
- Gravidanza accertata o presunta, allattamento, donne in età fertile (vedere "Gravidanza" ed "Allattamento").
- Generalmente controindicato in età pediatrica (vedere "Avvertenze speciali").

Dilzene non deve essere somministrato a pazienti con un bypass accessorio (sindrome Wolff-Parkinson-White o sindrome del PR corto) e che sviluppano fibrillazione o flutter atriale.

PRECAUZIONI PER L'USO

Attenzione: il paziente deve consultare il proprio medico per essere istruito sulla più corretta modalità di somministrazione del farmaco.

Si raccomanda di utilizzare *DILZENE 50 mg/3 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso* in ambiente ospedaliero; questa raccomandazione è da ritenersi obbligatoria per quanto riguarda l'uso perfusionale.

Le formulazioni iniettabili di diltiazem vanno impiegate con cautela nei pazienti con blocco atrio-ventricolare di primo grado.

In caso di cardiomegalia o di insufficienza cardiaca o ipotensione (quando non associata con ipovolemia e/o con insufficienza cardiaca) il trattamento deve essere intrapreso solo in ambiente ospedaliero.

La formulazione iniettabile non è raccomandata nei casi di grave bradicardia, a meno che il beneficio non superi il rischio. In ogni caso il paziente deve venire strettamente monitorato.

Pazienti anziani e pazienti con insufficienza renale o epatica: non sono disponibili informazioni sull'uso di diltiazem iniettabile in tali pazienti. Comunque è possibile un aumento dei livelli plasmatici di diltiazem in tali pazienti, dopo somministrazione orale.

INTERAZIONI

Associazioni controindicate

Ivabradina

Diltiazem è controindicato in pazienti che ricevono ivabradina (rischio di bradicardia) (vedere "Controindicazioni").

Dantrolene (infusione)

Quando verapamil e dantrolene vengono somministrati 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 "Controindicazioni").

Amiodarone

Diltiazem per via endovenosa è controindicato in pazienti che ricevono amiodarone, (rischio di bradicardia e blocco atrioventricolare) (vedere "Controindicazioni").

Associazioni che richiedono cautela

Antiipertensivi: diltiazem può potenziare gli effetti degli antiipertensivi, in particolare degli alfa-1 antagonisti. L'associazione di diltiazem con un alfa-1 antagonista richiede pertanto un attento monitoraggio della pressione arteriosa.

Beta-bloccanti: possibilità di disturbi del ritmo (forte bradicardia, arresto sinusale), disturbi della conduzione seno-atriale e atrio-ventricolare, scompenso cardiovascolare (effetto sinergico).

Tali associazioni non devono essere impiegate se non sotto stretta sorveglianza clinica ed elettrocardiografica, in particolare all'inizio del trattamento.

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.

Antiarritmici: poiché il diltiazem ha proprietà antiaritmiche, la co-prescrizione con altri antiaritmici è sconsigliata a causa dell'aumento di effetti indesiderati cardiaci per effetto additivo.

Tale associazione non deve essere impiegata se non sotto stretta sorveglianza clinica ed elettrocardiografica.

Nitroderivati: aumento dell'effetto ipotensivo e lipotimie (effetti vasodilatatori additivi).

In tutti i pazienti trattati con calcio antagonisti, la prescrizione di nitroderivati deve essere effettuata a dosi gradualmente crescenti.

Ciclosporina: aumento dei livelli ematici di ciclosporina libera.

Si consiglia di ridurre le dosi di ciclosporina, controllare la funzionalità renale, misurare i livelli ematici di ciclosporina e adattare la posologia sia durante la terapia in associazione che dopo la sua sospensione.

Carbamazepina: aumento dei livelli ematici di carbamazepina libera.

Si consiglia di misurare i livelli ematici di carbamazepina e adattare la posologia, se necessario.

Fenitoina: il diltiazem determina un aumento della concentrazione plasmatica di fenitoina; la fenitoina riduce l'effetto del diltiazem.

Antidepressivi: aumento della concentrazione plasmatica dell'imipramina e, probabilmente, anche degli altri 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 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.

Anestesia: la depressione della contrattilità, della conduttività e dell'automatismo cardiaci, così come la vasodilatazione associata agli anestetici, possono essere potenziati dai bloccanti dei canali del calcio. Se anestetici alogenati e diltiazem vengono utilizzati contemporaneamente, la dose di diltiazem deve essere adattata alla risposta emodinamica. Nei pazienti trattati contemporaneamente con diltiazem e curaro durante l'anestesia, si può osservare una riduzione della velocità di decurarizzazione.

L'uso contemporaneo di nitrati durante l'anestesia può potenziare l'effetto ipotensivo di diltiazem (vedere "Avvertenze speciali").

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.

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 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 diltiazem con un induttore del CYP3A4 può comportare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del diltiazem.

L'uso concomitante di diltiazem con tali farmaci può aumentare il rischio di effetti indesiderati (es. disturbi a livello muscolare con alcune statine).

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.

Corticosteroidi (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 rhabdmiolisi 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 statina.

AVVERTENZE SPECIALI

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.

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.

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 i canali del calcio. Durante l'anestesia, in relazione all'effetto ipotensivo del diltiazem, l'uso contemporaneo dei nitrati richiede cautela (vedere "Interazioni").

Non sono state accertate la sicurezza d'impiego e l'efficacia nei bambini. L'uso di diltiazem iniettabile non è raccomandato nei bambini (vedere "Controindicazioni").

Gravidanza

Diltiazem è controindicato in gravidanza.

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).

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

Poichè il diltiazem viene escreto nel latte materno, 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.

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

Attenzione: il medicinale può indurre sonnolenza (raramente), capogiri (comune), malessere (comune). Evitare di guidare o di usare macchinari.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Ischemia acuta del miocardio

0,15 mg/kg per via endovenosa diretta (in 1-2 minuti).

In caso di necessità il trattamento può essere seguito da infusione endovenosa continua a velocità costante.

In questo caso la posologia massima sarà di 10 mg/h per 24 ore.

La somministrazione dovrà essere condotta sotto controllo elettrocardiografico continuo e diluendo il prodotto in soluzione fisiologica o glucosata al 5%. In ogni caso non dovrà essere superata la dose totale di 240 mg di diltiazem al giorno.

Chirurgia cardiaca in circolazione extracorporea

Aggiungere da 0,05 a 0,2 mg/kg (dose totale) alle soluzioni comunemente usate in cardioplegia.

La dose consigliata è di 0,1 mg/kg, somministrata come infusione endovenosa a velocità costante a partire da 30 minuti prima dell'induzione dell'anestesia.

Il trattamento deve proseguire durante il periodo post-operatorio, in particolare, quando il paziente riprende i sensi e ritorna alla temperatura normale.

Nel caso di bypass delle arterie coronarie, l'infusione va mantenuta per almeno 24 ore dopo l'interruzione della circolazione extra-corporea. Il trattamento endovenoso dovrebbe essere mantenuto finchè non si può riprendere la precedente terapia antianginosa.

Tachicardia giunzionale

Da 0,25 a 0,30 mg/kg per via endovenosa diretta (in 1-2 minuti).

Fibrillazione e flutters atriali rapidi

Una dose da 0,25 a 0,30 mg/kg per via endovenosa diretta (in 1-2 minuti) è spesso sufficiente per rallentare la frequenza cardiaca al di sotto di 100 battiti/minuto.

Per la continuazione della terapia oltre le 24 ore si raccomanda di usare la forma orale.

Popolazioni speciali

Età pediatrica

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

Pazienti anziani

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.

Sovradosaggio

Gli effetti clinici del sovradosaggio acuto possono includere grave ipotensione, fino al collasso, bradicardia sinusale con o senza dissociazione isoritmica e disturbi della conduzione atrioventricolare.

Il trattamento da intraprendere in sede ospedaliera consisterà in lavanda gastrica e diuresi osmotica.

I disturbi 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 infusione di calcio gluconato.

Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono classificate per classe sistemica organica e per frequenza usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 10\%$), comune ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), non comune ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), molto raro ($< 0,01\%$). Per alcune reazioni avverse la frequenza è stata indicata come "non nota" non essendo possibile determinarla sulla base dei dati disponibili.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Frequenza non nota: trombocitopenia, leucopenia, allungamento del tempo di emorragia.

Disturbi psichiatrici

Non comune: nervosismo, insonnia.

Raro: amnesia, depressione, cambiamento della personalità, allucinazioni, sonnolenza.

Frequenza non nota: cambiamenti d'umore (compresa depressione).

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri.

Raro: parestesie, tinnito, tremore.

Frequenza non nota: sindrome extrapiramidale (disturbi dell'andatura), vertigini.

Patologie cardiache

Comune: blocco atrioventricolare (può essere di primo, secondo o terzo grado; può presentarsi blocco del fascio di His). Palpitazioni.

Non comune: bradicardia.

Raro: aritmia, asistolia, sincope, angina.

Frequenza non nota: blocco seno atriale, insufficienza cardiaca congestizia, anomalie elettrocardiografiche.

Patologie vascolari

Comune: vampate.

Non comune: ipotensione ortostatica.

Frequenza non nota: vasculite (compresa vasculite leucocitoclastica), edema (soprattutto degli arti inferiori), sudorazione. I fenomeni dovuti a vasodilatazione (mal di testa, vampate di calore e in particolare l'edema degli arti inferiori) sono dose-dipendenti e risultano più frequenti negli anziani e sono in relazione all'attività farmacologica del prodotto.

Patologie gastrointestinali

Comune: costipazione, dispepsia, dolore gastrico, nausea.

Non comune: vomito, diarrea.

Raro: secchezza delle fauci, alterazione del gusto, dolore addominale.

Frequenza non nota: iperplasia delle gengive.

Patologie epatobiliari

Non comune: aumento degli enzimi epatici (aumento di AST, ALT, ALP); tali aumenti sono in genere transitori.

Frequenza non nota: epatite, reversibile dopo interruzione del trattamento.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: anoressia, aumento ponderale.

Frequenza non nota: iperglicemia.

Patologie renali e urinarie

Raro: nicturia, poliuria.

Molto raro: nefrite interstiziale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eritema.

Raro: orticaria, petecchie, prurito, eritema generalizzato.

Frequenza non nota: fotosensibilità (compresa cheratosi lichenoidale nelle aree di pelle esposte al sole), edema angioneurotico, eruzione cutanea, eritema multiforme (compresa sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica o sindrome di Lyell), sudorazione, dermatite esfoliativa, pustolosi esantematosa acuta generalizzata, occasionalmente eritema desquamativo con o senza febbre.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Raro: dolore osteoarticolare.

Patologie dell'occhio

Raro: ambliopia, irritazione oculare.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea.

Frequenza non nota: epistassi.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: impotenza.

Frequenza non nota: ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: edema periferico.

Comune: malessere.

Raro: astenia.

Esami diagnostici

Non comune: aumento dei livelli ematici di LDH e CPK.

Frequenza non nota: iperglicemia.

Inoltre in caso di somministrazione endovenosa o per infusione:

- talvolta ipotensione scarsamente tollerata;

- bradicardia o blocco atrioventricolare a livello nodo.

Tali effetti si risolvono quando il trattamento viene interrotto o la dose viene ridotta.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati. E' importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

COMPOSIZIONE

Ogni fiala contiene:

Principio attivo: diltiazem cloridrato 50 mg.

Eccipienti: mannitolo, sodio cloruro.

La fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile, per uso endovenoso.

Astuccio contenente 5 flaconi di polvere + 5 fiale di solvente.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

Produttore

Alfasigma S.p.A. - Via Pontina Km 30,400 - 00071 Pomezia (RM)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: Agosto 2017

FI 101