RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato
DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato
DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato
Ogni compressa a rilascio modificato divisibile contiene:
Principio attivo
Diltiazem cloridrato mg 60
Eccipiente con effetti noti: lattosio, olio di ricino idrogenato

DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene:
Principio attivo
Diltiazem cloridrato mg 120
Eccipienti con effetti noti: saccarosio, olio di ricino polimerizzato

DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Ogni capsula rigida a rilascio prolungato contiene:
Principio attivo
Diltiazem cloridrato mg 300

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato: compresse a rilascio modificato.
DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato: compresse a rilascio prolungato.
DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato: capsule rigide a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato, DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato, DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- 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

Posologia

DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato
Angina pectoris:
1 compressa tre volte al giorno, ad intervalli regolari. Se necessario, la dose potrà essere aumentata fino a due compresse tre volte al giorno in base al parere del medico.
Ipertensione:
Da mezza ad una compressa tre volte al giorno.

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

DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato
Angina pectoris e ipertensione:
Una compressa ogni dodici ore.

DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Angina pectoris e 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 anti-ipertensivi, 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.

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

DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato e *DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato* sono forme farmaceutiche indicate per la terapia di mantenimento.

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

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 (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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, 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 amiodarone e dantrolene (infusione) (vedere paragrafo 4.5).
- Associazione con ivabradina (vedere paragrafo 4.5).
- Gravidanza accertata o presunta, allattamento, donne in età fertile (vedere paragrafo 4.6).
- Generalmente controindicato in età pediatrica (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 paragrafo 4.3).

È necessario un attento monitoraggio nei pazienti con ridotta funzionalità del ventricolo sinistro, bradicardia (rischio di esacerbazioni) o con blocco atrio-ventricolare di primo grado evidenziato da ECG (rischio di esacerbazione e raramente di blocco completo).
Durante il trattamento è opportuno eseguire periodici controlli della funzione epatica e renale.
Le concentrazioni plasmatiche di diltiazem possono risultare aumentate negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale o epatica. La somministrazione concomitante di altri antiipertensivi può potenziare l'effetto ipotensivo del diltiazem. Pertanto, in tutti questi casi, può essere necessaria una modifica della posologia.
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.
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.
Poiché 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Le compresse di *DILZENE 120 mg 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 60 mg compresse contiene lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

DILZENE 60 mg compresse contiene olio di ricino idrogenato pertanto può causare disturbi gastrici e diarrea.

DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato contiene olio di ricino polimerizzato pertanto può causare disturbi gastrici e diarrea.

DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è praticamente 'senza sodio'.

DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè è praticamente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Associazioni controindicate per tutte le formulazioni

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 paragrafo 4.3).
AMIODARONE Il trattamento concomitante di diltiazem e amiodarone è controindicato poiché aumenta il rischio di bradicardia sinusale e blocco atrioventricolare (vedere paragrafo 4.3).

IVABRADINA
Il trattamento concomitante di diltiazem e ivabradina è controindicato a causa dell'ulteriore effetto di riduzione della frequenza cardiaca del diltiazem con ivabradina (vedere paragrafo 4.3)

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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–H_2 (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-H_2. 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023

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

Agenzia Italiana del Farmaco

L'uso contemporaneo di nitrati durante l'anestesia può potenziare l'effetto ipotensivo di diltiazem (vedere paragrafo 4.4).

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

Diltiazem è metabolizzato dal CYP3A4. É stato documentato un aumento moderato (meno di due volte) delle concentrazioni plasmatiche di diltiazem in caso di co-somministrazione con un più potente inibitore del CYP3A4. Il diltiazem è anche un inibitore dell'isoforma CYP3A4. La co-somministrazione con altri substrati del CYP3A4 può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi i farmaci co-somministrati. La co-somministrazione di 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.

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 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.

4.6 Fertilità, **gravidanza e allattamento**

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:
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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

DILZENE può indurre sonnolenza (raramente), capogiro (comune), malessere (comune) e di conseguenza compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono classificate per classe sistemico organica e per frequenza usando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Patologie del sistema emolinfopoietico
- 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, capogiro.
- 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 farmacologia del prodotto.

Patologie gastrointestinali
- Comune: Stipsi, dispepsia, dolore gastrico, nausea.
- Non comune: Vomito, diarrea
- Raro: Secchezza delle fauci, alterazione del gusto, dolore addominale.
- Frequenza non nota: Iperplasia delle gengive.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 lichenoide nelle aree di pelle 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 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.

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 riportato all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 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 benzotiazepinici, 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 rivela 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato, DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato, DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

Proprietà anti-anginose: il diltiazem aumenta il flusso ematico coronarico riducendo la resistenza coronarica.
Grazie al suo moderato effetto bradicardizzante e alla riduzione delle resistenze arteriose sistemiche, il diltiazem riduce il lavoro cardiaco.
Dal punto di vista elettrofisiologico, il diltiazem causa moderata bradicardia nei soggetti normali, prolunga marginalmente la conduzione intranodale e non ha effetto sulla conduzione nel fascio di His e nelle strutture infrahissiane.

Proprietà antiipertensive: a livello vascolare, l'effetto calcio-antagonista del diltiazem produce una moderata vasodilatazione arteriosa e migliora la compliance delle grandi arterie. Tale ben bilanciata vasodilatazione porta ad una riduzione della pressione arteriosa, nei soggetti ipertesi, grazie alla diminuzione delle resistenze periferiche, senza determinare tachicardia riflessa. Si osserva anzi un lieve rallentamento della frequenza cardiaca. Le entità dei flussi ematici viscerali, in particolare quello renale e quello coronarico, risultano immodificate o aumentate.
Dopo somministrazione acuta si osserva un moderato effetto natriuretico. Il diltiazem non stimola il sistema renina-angioensina-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 intropi 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.

Gli studi condotti con diltiazem nella forma iniettabile hanno evidenziato le seguenti proprietà:
- attività antiaritmica a livello giunzionale;
- attività benefica nell'ischemia del miocardio; riduzione nel consumo di ossigeno, aumento del flusso ematico coronarico, correzione dello spasmo coronarico, protezione del miocardio durante la chirurgia cardiaca extracorporea;
- nessun effetto sulla conduzione intraventricolare e nessun effetto diretto sulla conduzione anterograda o retrograda delle vie alternative.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato:
Dopo somministrazione orale nel volontario sano, il diltiazem è ampiamente assorbito (90%). Il picco di concentrazione plasmatica si osserva dopo 3-4 ore dall'assunzione e l'emivita media apparente plasmatica è di 4-8 ore.
Le cinetiche del diltiazem sono lineari e non soggette a saturazione. Nel corso della somministrazione a lungo termine, la concentrazione plasmatica di diltiazem in ogni paziente permane costante.
A causa dell'effetto di primo passaggio, la biodisponibilità delle compresse da 60 mg è del 40% circa ed è dose-dipendente.
Il diltiazem è legato alle proteine plasmatiche per l'80-85%. Viene estesamente metabolizzato a livello epatico. Il principale metabolita circolante N-monodemetildiltiazem rappresenta circa il 35% del diltiazem in circolo.
Una percentuale di diltiazem compresa tra lo 0,7% e il 5% viene escreta immodificata con le urine.
Le concentrazioni plasmatiche medie sono più elevate nei pazienti con insufficienza renale ed epatica che nei soggetti sani.
Il diltiazem e i suoi metaboliti sono scarsamente dializzabili.

DILZENE 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: C_{max}, AUC, C_{min}; tale aumento è dovuto alla parziale saturazione del metabolismo epatico di primo passaggio.
Il diltiazem è legato alle proteine plasmatiche per l'80-85%. Viene estesamente metabolizzato a livello epatico. Il principale metabolita circolante N-monodemetildiltiazem rappresenta circa il 35% del diltiazem in circolo.
Una percentuale di diltiazem compresa tra lo 0,7% e il 5% viene escreta immodificata 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.

DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:
Le cinetiche del diltiazem sono lineari e non soggette a saturazione.

Dopo somministrazione orale nel volontario sano, il diltiazem è ampiamente assorbito (90%).
La biodisponibilità di questa formulazione a rilascio controllato di diltiazem è pari a circa l'80% di quella di DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato 60 mg. L'emivita media apparente plasmatica è di 8 ore.
Ventiquattro ore dopo l'assunzione, anche con la dose di 200 mg, le concentrazioni plasmatiche nei pazienti si mantengono al livello di 50 ng/ml. Nel corso della somministrazione a lungo termine, la concentrazione plasmatica di diltiazem in ogni paziente permane costante.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il diltiazem è legato alle proteine plasmatiche per l'80-85%. Viene estesamente metabolizzato a livello epatico. Il principale metabolita circolante N-monodemetilditiazem rappresenta circa il 35% del diltiazem in circolo.
Una percentuale di diltiazem compresa tra lo 0,7% e il 5% viene escreta immodificata con le urine.
Le concentrazioni plasmatiche medie sono più elevate nei pazienti con insufficienza renale ed epatica.
L'assunzione di cibo non influisce significativamente sulle cinetiche di questa formulazione a rilascio controllato di diltiazem; tuttavia, quando il diltiazem viene assunto con il cibo, si osserva un maggiore assorbimento nelle prime ore dopo l'assunzione.
Il diltiazem e i suoi metaboliti sono scarsamente dializzabili.

Dopo somministrazione endovenosa nell'uomo, l'emivita di distribuzione del diltiazem è compresa tra 25 e 30 minuti.
Il diltiazem è legato alle proteine plasmatiche per l'80-85%. Viene estesamente metabolizzato a livello epatico. Il principale metabolita attivo è il desacetildiltiazem.
L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 3 ore. Solo il 3% della dose somministrata, mediamente, viene escreta immodificata con le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità acuta e subacuta nell'animale hanno confermato la buona tollerabilità del farmaco alle dosi terapeutiche impiegate nell'uomo.
Gli studi di teratogenesi e di tossicità peri- e post-natale in diverse specie animali hanno portato a controindicare il farmaco in caso di gravidanza accertata o presunta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato:
Lattosio, olio di ricino idrogenato, macrogol 6000, magnesio stearato.

DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato:
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).

DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:
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).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.3 Periodo di validità

DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato: 3 anni
DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato: 2 anni
DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato
Non conservare a temperatura superiore a 25°C

DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Conservare a temperatura non superiore a 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato:
Astuccio da 50 compresse divisibili contenute in blister di PVC/alu.

DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato:
Astuccio da 24 compresse contenute in blister di PVC/alu.

DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:
Astuccio da 14 capsule contenute in blister di PVC/alu.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A – Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

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

DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato: A.I.C. n.025277017;
DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato: AIC n. 025277068;
DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato: AIC n. 025277070;

DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Data della prima autorizzazione
DILZENE 60 mg compresse a rilascio modificato: 30 marzo 1984
DILZENE 120 mg compresse a rilascio prolungato: 6 giugno 1991

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

DILZENE 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato: 15 novembre 1994

Data del rinnovo più recente
Gennaio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).