

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**TILDIEM 60 mg compresse a rilascio modificato**  
**TILDIEM 120 mg compresse a rilascio prolungato**  
**TILDIEM 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato**  
**TILDIEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **TILDIEM 60 mg compresse a rilascio modificato**

Ogni compressa contiene:

*Principio attivo:* diltiazem cloridrato 60 mg.

*Eccipienti:* lattosio 125,5 mg, olio di ricino idrogenato 28 mg.

#### **TILDIEM 120 mg compresse a rilascio prolungato**

Ogni compressa contiene:

*Principio attivo:* diltiazem cloridrato 120 mg.

*Eccipienti:*

*Nucleo:* saccarosio 32 mg

*Rivestimento:* saccarosio 37,4 mg,

#### **TILDIEM 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato**

Ogni capsula contiene una miscela di microgranuli a rilascio immediato e a rilascio prolungato.

Ogni capsula contiene:

*Principio attivo:* diltiazem cloridrato 200 mg.

#### **TILDIEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato**

Ogni capsula contiene una miscela di microgranuli a rilascio immediato e a rilascio prolungato.

Ogni capsula contiene:

*Principio attivo:* diltiazem cloridrato 300 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili a rilascio modificato

Compresse rivestite a rilascio prolungato

Capsule rigide a rilascio prolungato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### **TILDIEM 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.*

### **TILDIEM 120 mg compresse a rilascio prolungato:**

#### **Angina pectoris e ipertensione:**

Una compressa ogni dodici ore.

### **TILDIEM 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato, TILDIEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:**

#### **Angina pectoris e ipertensione:**

La dose iniziale consigliata è di una capsula da 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato al giorno.

Tale dose potrà essere aumentata ad una capsula da 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato al giorno, in funzione della risposta terapeutica e della tollerabilità.

Nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale o epatica o che necessitano di due farmaci anti-ipertensivi, la dose iniziale sarà di una capsula da 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato al giorno.

L'ora di assunzione nel corso della giornata è indifferente, ma deve rimanere costante per lo stesso paziente; 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.*

**TILDIEM 120 mg compresse a rilascio prolungato, TILDIEM 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato, TILDIEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato** sono forme farmaceutiche indicate per la terapia di mantenimento.

#### **Popolazione pediatrica**

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

## 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- 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 4.2).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Casi di insufficienza renale acuta secondaria ad una ridotta perfusione renale sono stati segnalati in pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra, bradicardia grave o ipotensione grave.

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.

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

Nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale o epatica o che assumono contemporaneamente altri farmaci antipertensivi, utilizzare la dose minima efficace.

Particolare cautela è richiesta all'inizio del trattamento.

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

Come altri calcio-antagonisti, diltiazem ha un effetto inibitore sulla motilità intestinale. Pertanto deve essere utilizzato con cautela in pazienti a rischio di sviluppare un blocco intestinale. Nelle feci dei pazienti possono essere presenti residui delle formulazioni a rilascio prolungato; tuttavia questo fatto non ha rilevanza clinica.

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

L'uso del diltiazem può indurre broncospasmo, incluso l'aggravamento dell'asma, soprattutto nei pazienti con iper-reattività bronchiale preesistente. Sono stati segnalati casi anche dopo l'aumento della dose. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di insufficienza respiratoria durante la terapia con diltiazem.

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

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

In caso di anestesia generale, l'anestesista deve essere informato che il paziente sta assumendo diltiazem. La depressione della contrattilità, della conduttività e dell'automatismo cardiaci e la vasodilatazione associati agli anestetici possono essere potenziati dai farmaci bloccanti i canali del calcio.

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.

Le compresse di *TILDIEM 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.

TILDIEM 60 mg compresse a rilascio modificato contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

TILDIEM 60 mg compresse a rilascio modificato contiene olio di ricino idrogenato, che può causare disturbi gastrici e diarrea.

TILDIEM 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 sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

##### ***Associazioni controindicate***

DANTROLENE (infusione)

Quando un altro calcio-antagonista (verapamil) e dantrolene vengono somministrati per via endovenosa contemporaneamente nell'animale, si osserva costantemente fibrillazione ventricolare ad esito letale.

L'associazione di un calcio-antagonista e di dantrolene è dunque potenzialmente pericolosa (vedere paragrafo 4.3).

AMIODARONE

Diltiazem è controindicato in pazienti che ricevono amiodarone, (rischio di bradicardia e blocco atrioventricolare) (vedere paragrafo 4.3).

## IVABRADINA

L'uso concomitante con ivabradina è controindicato a causa di un effetto additivo di riduzione della frequenza cardiaca di diltiazem in aggiunta a quello della ivabradina (vedere paragrafo 4.3).

### **Associazioni che richiedono cautela**

**ANTIIPERTENSIVI:** aumento dell'effetto ipotensivo, in particolare degli alfa-antagonisti.

L'associazione di diltiazem con un alfa-antagonista richiede una stretta sorveglianza della pressione arteriosa.

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

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

E' stato segnalato un aumento del rischio di depressione quando diltiazem è usato in concomitanza ai beta-bloccanti (vedere paragrafo 4.8).

**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:** poichè 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. Si raccomanda di monitorare la concentrazione plasmatica di fenitoina.

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

ANTIPISICOTICI: aumento dell'effetto ipotensivo.

TEOFILLINA: aumento dei livelli ematici di teofillina libera.

ANTI-H<sub>2</sub> (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<sub>2</sub>. 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.

ANESTETICI: vedere paragrafo 4.4.

MEZZO DI CONTRASTO PER RAGGI X: possibile aumento degli effetti cardiovascolari di un bolo endovenoso di un mezzo di contrasto ionico per raggi X, come l'ipotensione. La somministrazione concomitante di diltiazem e mezzi di contrasto per raggi X richiede particolare cautela.

### **Associazioni da considerare con attenzione**

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

MEDICINALI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI: in uno studio di farmacodinamica, diltiazem ha dimostrato di inibire l'aggregazione piastrinica. Anche se il significato clinico di questo dato non è noto, occorre considerare i potenziali effetti additivi quando viene somministrato con farmaci antiaggreganti piastrinici, pertanto la somministrazione concomitante di diltiazem e medicinali antiaggreganti piastrinici deve essere intrapresa con cautela.

Diltiazem è metabolizzato dal CYP3A4. E' stato documentato un aumento moderato (meno di 2 volte) delle concentrazioni plasmatiche di diltiazem in caso di co-somministrazione con un più potente inibitore del CYP3A4.

Il succo di pompelmo può aumentare l'esposizione di diltiazem (1,2 volte). I pazienti che consumano succo di pompelmo devono essere monitorati per un aumento degli effetti indesiderati di diltiazem. Il succo di pompelmo deve essere evitato se un'interazione è sospettata.

Diltiazem è anche un inibitore dell'isoforma CYP3A4. La co-somministrazione con altri substrati del CYP3A4 può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di uno dei due farmaci co-

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

**BENZODIAZEPINE** (midazolam, triazolam): Diltiazem aumenta significativamente le concentrazioni plasmatiche di midazolam e triazolam e ne aumenta l'emivita plasmatica.

E' 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) e inibizione della glicoproteina P. I pazienti devono essere monitorati quando si inizia un trattamento con metilprednisolone. Può essere necessario modificare la dose di metilprednisolone.

**STATINE:** Diltiazem è un inibitore del CYP3A4; è stato osservato che aumenta significativamente l'AUC di alcune statine. Il rischio di miopia e rhabdomiolisi conseguente alle statine metabolizzate dal CYP3A4 può essere aumentato dall'uso concomitante di diltiazem. Se possibile, con diltiazem dovrebbe essere utilizzata una statina non metabolizzata dal CYP3A4, altrimenti è richiesto uno stretto monitoraggio di segni e sintomi di una potenziale tossicità della statina.

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

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza:**

L'uso di diltiazem è controindicato in gravidanza.

Il diltiazem ha mostrato tossicità riproduttiva in alcune specie animali (ratto, topo, coniglio). Nell'uomo sono disponibili, ad oggi, dati molto limitati sull'uso del diltiazem in gravidanza.

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:**

Diltiazem viene escreto nel latte materno in bassa concentrazione. Mentre si assume questo farmaco deve essere evitato l'allattamento. Nelle pazienti che allattano occorre decidere se rinunciare a nutrire al seno il lattante ed iniziare il trattamento o, viceversa, proseguire l'allattamento evitando la somministrazione del medicinale.

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

Sulla base degli effetti indesiderati riportati, come per esempio vertigini e senso di malessere, la capacità di guidare veicoli e usare macchinari potrebbe essere alterata. Evitare, in tal caso, di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia nessun studio è stato effettuato.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse descritte di seguito è definita attraverso la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico				Epistassi	Leucopenia,	Trombocitopenia, allungamento del tempo di emorragia
Disturbi psichiatrici			Nervosismo, insonnia	Amnesia, depressione, cambiamento della personalità, allucinazioni, sonnolenza		Cambiamenti dell'umore (inclusa depressione)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri		Parestesie, tinnito, tremore		Sindrome extrapiramidale (disturbi dell'andatura), vertigini



<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
Patologie cardiache		Blocco atrio-ventricolare (di primo, secondo o terzo grado; blocco di branca), palpitazioni	Bradycardia	Aritmia, ipotensione ortostatica, sincope, angina		Blocco seno-atriale, insufficienza cardiaca congestizia, anomalie elettrocardiografiche, arresto sinusale, arresto cardiaco (asistolia). In caso di somministrazione endovenosa o per infusione: ipotensione scarsamente tollerata, bradicardia o blocco atrioventricolare a livello nodo
Patologie vascolari		Vampate di calore	Ipotensione ortostatica			Vasculiti (inclusa vasculite leucocitoclastica), edema (soprattutto agli arti inferiori), sudorazione, mal di testa
Patologie gastrointestinali		Stipsi, dispepsia, dolore gastrico, nausea	Vomito, diarrea	Secchezza della bocca, alterazione del gusto, dolori addominali		Iperplasia gengivale

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
Patologie epatobiliari			Aumento degli enzimi epatici (AST, ALT, LDH, ALP)	Aumento dell'enzima creatinfosfochinasi		Epatiti
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema		Orticaria, prurito, eritema generalizzato (caratterizzato da vasculite leucocitoclastica), petecchie		Fotosensibilità (inclusa cheratosi lichenoidale nelle aree cutanee esposte al sole), edema angioneurotico, eruzione cutanea, eritema multiforme (inclusa sindrome di Steven-Johnson's e necrolisi epidermica tossica o sindrome di Lyell), sudorazione, dermatite esfoliativa, dermatite esantematica pustolare generalizzata acuta, occasionalmente eritema desquamativo con o senza febbre.

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Impotenza		Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Malessere				Astenia
Patologie dell'occhio				Ambliopia, irritazione oculare		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea		Broncospasmo, incluso aggravamento dell'asma
Patologie renali e urinarie				Nicturia, poliuria	Nefrite interstiziale	
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo				Dolore osteoarticolare		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Anoressia, aumento ponderale		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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

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 rileva a dosi prive di effetto inotropo negativo ed è associato ad un aumento delle resistenze cardiache allo sforzo e alla prevenzione dello spasmo coronarico, con conseguente riduzione nella frequenza delle crisi di angina.

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

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

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

geneticamente iperteso.

Non modifica la gettata cardiaca e il flusso ematico renale.

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

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

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

## **Studi nell'uomo**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### **TILDIEM 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-monodemetil diltiazem 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.

### **TILDIEM 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<sub>max</sub>, AUC, C<sub>min</sub>; 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-monodemetil diltiazem 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.

### **TILDIEM 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato, TILDIEM 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 *TILDIEM 60 mg compresse a rilascio modificato*. L'emivita media apparente plasmatica è di 8 ore.

Ventiquattro ore dopo l'assunzione, anche con la dose di 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 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.

Dopo la somministrazione di *TILDIEM 20 mg capsule rigide a rilascio prolungato* le concentrazioni plasmatiche medie risultano più elevate nei soggetti anziani che in quelli giovani; comunque i livelli plasmatici di diltiazem sono inferiori a quelli riscontrati nei soggetti giovani dopo la somministrazione di *TILDIEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato*.

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.

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.

### 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

#### ***TILDIEM 60 mg compresse a rilascio modificato:***

Lattosio, macrogol 6000, olio di ricino idrogenato, magnesio stearato.

#### ***TILDIEM 120 mg compresse a rilascio prolungato:***

*Nucleo:* sodio citrato monobasico, saccarosio, povidone, macrogol 6000, magnesio stearato;

*Rivestimento:* saccarosio, PVC modificato, acetiltributilcitrato, sodio bicarbonato, etilvanillina, titanio diossido (E171).

#### ***TILDIEM 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato:***

Cellulosa microcristallina, carmellosa sodica, copolimero acrilico e metacrilico esteri, etilcellulosa, monogliceridi diacetilati, magnesio stearato.

Composizione della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), ossidi di ferro (E172).

#### ***TILDIEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:***

Cellulosa microcristallina, carmellosa sodica, copolimero acrilico e

metacrilico esteri, etilcellulosa, monogliceridi diacetilati, magnesio stearato.

Composizione della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), ossidi di ferro (E172).

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

**TILDIEM 60 mg compresse a rilascio modificato:** 3 anni

**TILDIEM 120 mg compresse a rilascio prolungato:** 3 anni

**TILDIEM 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato e TILDIEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:** 3 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

**TILDIEM 60 mg compresse a rilascio modificato**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**TILDIEM 120 mg compresse a rilascio prolungato**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**TILDIEM 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato**

**TILDIEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato**

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

**TILDIEM 60 mg compresse a rilascio modificato:**

Astuccio da 50 compresse contenute in blister di PVC/alu.

**TILDIEM 120 mg compresse a rilascio prolungato:**

Astuccio da 24 compresse contenute in blister di Alluminio/ (oPA/Alluminio/PVC).

**TILDIEM 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato:**

Astuccio da 36 capsule a rilascio controllato contenute in blister di PVC/alu.

**TILDIEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:**

Astuccio da 14 capsule a rilascio controllato 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



**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

<b>TILDIEM 60 mg compresse a rilascio modificato:</b> 025278019	A.I.C. n.
<b>TILDIEM 120 mg compresse a rilascio prolungato:</b> 025278058	A.I.C. n.
<b>TILDIEM 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato:</b> 025278072	A.I.C. n.
<b>TILDIEM 300 mg capsule rigide a rilascio prolungato:</b> 025278060	A.I.C. n.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Rinnovo dell'autorizzazione: 01.06.2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco