RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DILTIAZEM DOC Generici 60 mg compresse
DILTIAZEM DOC Generici 120 mg compresse a rilascio prolungato
DILTIAZEM DOC Generici 300 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DILTIAZEM DOC Generici 60 mg compresse:
Ogni compressa contiene:
Principio attivo: diltiazem cloridrato 60 mg.
Eccipienti con effetti noti: contiene olio di ricino idrogenato e lattosio
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

DILTIAZEM DOC Generici 120 mg compresse a rilascio prolungato:
Ogni compressa contiene:
Principio attivo: diltiazem cloridrato 120 mg.
Eccipiente con effetti noti: contiene olio di ricino idrogenato
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

DILTIAZEM DOC Generici 300 mg compresse a rilascio prolungato
Ogni compressa contiene:
Principio attivo: diltiazem cloridrato 300 mg.
Eccipiente con effetti noti: contiene olio di ricino idrogenato
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

- DILTIAZEM DOC Generici 60 mg compresse:
- DILTIAZEM DOC Generici 120 mg e 300 mg compresse a rilascio prolungato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

DILTIAZEM DOC Generici 60 mg in compresse:
Angina pectoris:
1 compressa tre volte al giorno, ad intervalli regolari. Se necessario, la dose potrà essere aumentata fino a due compresse tre volte al giorno in base al parere del Medico.
Ipertensione:
Da mezza ad una compressa tre volte al giorno.
Nei pazienti anziani ed in quelli con insufficienza renale od epatica o che necessitano di due farmaci anti-ipertensivi la dose iniziale sarà di mezza compressa tre volte al giorno.

DILTIAZEM DOC Generici 120 mg in compresse a rilascio prolungato:
Angina pectoris e ipertensione:
Una compressa ogni dodici ore.

DILTIAZEM DOC Generici 300 mg in compresse a rilascio prolungato
Angina pectoris e ipertensione:
La dose iniziale consigliata è di due compresse di DILTIAZEM DOC Generici 120 mg in compresse a rilascio prolungato (240 mg) al giorno.

Tale dose potrà essere aumentata ad una compressa da 300 mg 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 due compresse di DILTIAZEM DOC Generici 120 mg in compresse a rilascio prolungato (240 mg) al giorno.
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 compresse non devono essere masticate, ma deglutite intere con un po' di liquido.
DILTIAZEM DOC Generici 120 mg e 300 mg in compresse 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 non è raccomandato nei bambini.

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.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg).
- Infarto miocardico acuto con congestione polmonare.
- Sindrome del nodo del seno tranne che in presenza di pacemaker ventricolare funzionante
- Disturbi della conduzione (blocco seno atriale)
- Blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado in pazienti senza pacemaker ventricolare funzionante
- Bradicardia grave (sotto i 40 bpm)
- Insufficienza ventricolare sinistra con congestione polmonare.
- Insufficienza cardiaca congestizia.
- Uso concomitante di un'infusione di dantrolene e amiodarone (vedere paragrafo 4.5).
- Gravidanza accertata o presunta, allattamento.
- Generalmente controindicato in età pediatrica (vedere paragrafo 4.2)
- Combinazione con ivabradina (vedere paragrafo 4.5)
- Uso concomitante con lomitapide (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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).

Casi di insufficienza renale acuta secondaria ad una ridotta perfusione renale sono stati segnalati in pazienti con patologie cardiache esistenti, in particolare con ridotta funzionalità del ventricolo sinistro, bradicardia grave o grave ipotensione. Si consiglia un attento monitoraggio della funzionalità renale.
Durante il trattamento è opportuno eseguire periodici controlli della funzione epatica e renale.
Le concentrazioni plasmatiche di diltiazem possono risultare aumentate negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale o epatica. La somministrazione concomitante di altri antiipertensivi può potenziare l'effetto ipotensivo del diltiazem. Pertanto, in tutti questi casi, può essere necessaria una modifica della posologia.
Nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale o epatica o che assumono contemporaneamente altri farmaci antipertensivi, utilizzare la dose minima efficace.
Particolare cautela è richiesta all'inizio del trattamento

I calcio-antagonisti come il diltiazem, possono essere associati a cambiamenti dell'umore, inclusa depressione.
Come altri calcio antagonisti, il diltiazem ha un effetto inibitorio sulla motilità intestinale. Pertanto, deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio di sviluppare un'ostruzione intestinale. I residui delle compresse derivanti dalle formulazioni del prodotto a lento rilascio possono passare nelle feci del paziente; tuttavia il ritrovamento di tali residui nelle feci non ha rilevanza clinica.

Le controindicazioni e le precauzioni devono essere osservate scrupolosamente e deve esservi un controllo costante, in particolare della frequenza cardiaca, all'inizio del trattamento.
La brusca interruzione del trattamento può essere associata ad un peggioramento dell'angina.

Il diltiazem può essere impiegato senza rischio nei pazienti affetti da disturbi respiratori cronici.

In caso di anestesia generale, l'anestesista deve essere informato che il paziente sta assumendo diltiazem. La depressione della contrattilità, della conduttività e dell'automatismo cardiaci e la vasodilatazione associati agli anestetici possono essere potenziati dai bloccanti dei canali del calcio.
Poiché le formulazioni a rilascio prolungato di diltiazem sono caratterizzate da un diverso meccanismo per il rilascio del principio attivo e da velocità di dissoluzione differenti, è improbabile che abbiano lo stesso profilo farmacocinetico. Pertanto, si sconsiglia la sostituzione di una formulazione di diltiazem a pronto rilascio con un'altra a rilascio prolungato.
In caso di cardiomegalia o ipotensione il trattamento deve essere intrapreso solo in ambiente ospedaliero.
Particolare cautela è richiesta all'inizio del trattamento.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
DILTIAZEM DOC Generici contiene olio di ricino idrogenato, che può causare disturbi gastrici e diarrea.
DILTIAZEM DOC Generici 60 mg compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni controindicate
DANTROLENE (infusione)
quando un altro calcio-antagonista (verapamil) e dantrolene vengono somministrati per via endovenosa contemporaneamente nell'animale, si osserva costantemente fibrillazione ventricolare ad esito letale.
L'associazione di un antagonista del calcio e di dantrolene è dunque potenzialmente pericolosa (vedere paragrafo 4.3).
AMIODARONE: il trattamento concomitante di diltiazem e amiodarone è controindicato poiché aumenta il rischio di bradicardia sinusale e blocco atrioventricolare (vedere paragrafo 4.3).
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).

LOMITAPIDE: Il diltiazem (un moderato inibitore del CYP3A4) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di lomitapide attraverso l'inibizione del CYP3A4, con conseguente aumento del rischio di innalzamento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni che richiedono cautela
NITRODERIVATI: aumento dell'effetto ipotensivo e lipotimie (effetti vasodilatatori additivi). In tutti i pazienti trattati con calcio-antagonisti, la prescrizione di nitroderivati deve essere effettuata a dosi gradualmente crescenti.
TEOFILLINA: aumento dei livelli ematici di teofillina libera.
ALFA-ANTAGONISTI: aumento degli effetti antipertensivi:
Il trattamento contemporaneo con alfa-antagonisti può indurre o aggravare l'ipotensione. L'associazione di diltiazem con un alfa-antagonista deve essere presa in considerazione solo sotto stretto controllo della pressione sanguigna.
BETA-BLOCCANTI: possibilità di disturbi del ritmo (forte bradicardia, arresto sinusale), disturbi della conduzione seno-atriale e atrio-ventricolare e insufficienza cardiaca (effetto sinergico).
Tali associazioni devono essere impiegate solo sotto stretta sorveglianza clinica ed elettrocardiografica, in particolare all'inizio del trattamento.
GLICOSIDI CARDIOATTIVI (es. digossina): aumento del rischio di bradicardia: è richiesta cautela quando questi medicinali vengono associati a diltiazem, soprattutto nei soggetti anziani e quando vengono impiegate dosi elevate.
Gli effetti elettrofisiologici del diltiazem sul nodo del seno e sul nodo atrio-ventricolare potenziano quelli dei preparati a base di digitale.

ALTRI ANTIARITMICI: poiché il diltiazem ha proprietà antiaritmiche, la co-prescrizione con altri antiaritmici è sconsigliata a causa dell'aumento di effetti indesiderati cardiaci per effetto additivo.
Tale associazione non deve essere impiegata se non sotto stretta sorveglianza clinica ed elettrocardiografica.
CARBAMAZEPINA: aumento dei livelli ematici di carbamazepina.
Si consiglia di misurare la concentrazione plasmatica di carbamazepina e adattare la dose, se necessario.
RIFAMPICINA: rischio di riduzione dei livelli plasmatici di diltiazem dopo l'inizio della terapia con rifampicina: il paziente deve essere attentamente monitorato quando inizia o interrompe il trattamento con rifampicina.
ANTI-H_2 (cimetidina, ranitidina): aumento della concentrazione plasmatica di diltiazem.
I pazienti in terapia con diltiazem devono essere attentamente controllati quando iniziano o interrompono il trattamento con farmaci anti-H_2. Può essere necessaria un aggiustamento della dose giornaliera di diltiazem.
CICLOSPORINA: aumento dei livelli ematici di ciclosporina.
Si consiglia di ridurre la dose di ciclosporina, controllare la funzionalità renale, misurare i livelli ematici di ciclosporina e adattare la dose sia durante la terapia in associazione che dopo la sua sospensione.
FENITOINA: il diltiazem determina un aumento della concentrazione plasmatica di fenitoina; la fenitoina riduce l'effetto del diltiazem.
ANTIDEPRESSIVI: aumento della concentrazione plasmatica dell'imipramina e, probabilmente, anche degli altri triciclici.
ANTIPSICOTICI: aumento dell'effetto ipotensivo.
LITIO: rischio di aumento degli effetti neurotossici del litio.
ANESTETICI: vedere paragrafo 4.4.

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

Il 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.

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

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

È usata, quando possibile, la seguente frequenza CIOMS: Molto comune (≥ 1/10); comune (da ≥ 1/100 a < 1/10); non comune (da ≥ 1/1000 a < 1/100); raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1000); molto raro (≤ 1/10.000); non nota (non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

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

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non nota: Trombocitopenia, leucopenia, allungamento del tempo di emorragia

Disturbi psichiatrici
Non comune: Nervosismo, insonnia
Raro: Amnesia, depressione, cambiamento della personalità, allucinazioni, sonnolenza
Non nota: Cambiamenti d'umore (compresa depressione)

Patologie del sistema nervoso
Comune: Cefalea, capogiri
Raro: Parestesie, tinnito, tremore
Non nota: Sindrome extrapiramidale

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: Palpitazioni, aritmia, asistolia, sincope, angina
Non nota: Blocco seno atriale, insufficienza cardiaca congestizia

Patologie vascolari
Comune: Vampate
Non comune: Ipotensione ortostatica
Non nota: Vasculite (compresa vasculite leucocito clastica), Edema (soprattutto degli arti inferiori), sudorazione

Patologie gastrointestinali
Comune: Costipazione, dispepsia, dolore gastrico, nausea
Non comune: Vomito, diarrea
Raro: Secchezza delle fauci, alterazione del gusto, Dolore addominale
Non nota: Iperplasia delle gengive

Patologie epatobiliari
Non comune: Aumento degli enzimi epatici: aspartato transferasì (AST), alanina-aminotransferasi (ALT), fosfatasi alcalina (ALP)
Non nota: Epatite

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Raro: Anoressia, aumento ponderale
Non nota: Iperglicemia

Patologie renali e urinarie
Raro: Nicturia, poliuria, nefrite interstiziale (molto raro)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune: Eritema
Raro: Orticaria, petecchie, prurito
Non nota: Fotosensibilità (compresa cheratosi lichenoide nelle aree di pelle esposte al sole), edema angioneurotico, eruzione cutanea, eritema multiforme (compresa sindrome di Steven- Johnson, necrolisi epidermica tossica), sudorazione, dermatite esfoliativa, pustolosi esantematosa acuta generalizzata, occasionalmente eritema desquamativo con o senza febbre e Sindrome lupus-simile.

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
Non nota: Epistassi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Raro: Impotenza
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 creatinfosfochinasi (CPK) e lattica deidrogenasi (LDH)
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 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 atrioventricolaree arresto cardiaco.

Il trattamento da intraprendere in sede ospedaliera consisterà in lavanda gastrica e/o diuresi osmotica.
I disturbi dell'automaticità e della conduzione possono essere risolti con una induzione elettrosistolica temporanea. I trattamenti correttivi proposti sono: atropina, agenti vasopressori, quali l'adrenalina, agenti inotropi, glucagone ed infusione di calcio gluconato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Calcioantagonisti selettivi con effetto cardiaco diretto.
Codice ATC: C08DB01
Il diltiazem è un calcio-antagonista che riduce selettivamente l'ingresso di calcio nel canale lento del calcio della muscolatura liscia vascolare e delle fibre muscolari miocardiche in modo voltaggio-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. D_3 o diidrotachisterolo.

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

Studi nell'uomo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

DILTIAZEM DOC Generici 60 mg compresse:

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

DILTIAZEM DOC Generici 120 mg e 300 mg in 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.

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

DILTIAZEM DOC Generici 60 mg compresse:
Eccipienti: Lattosio, Olio di ricino idrogenato, Macrogol 6000 e Magnesio stearato.
DILTIAZEM DOC Generici 120 mg compresse a rilascio prolungato:
Eccipienti: Mannitolo, ipromellosa, etilcellulosa, olio di ricino idrogenato, magnesio stearato, silice colloidale anidra.
DILTIAZEM DOC Generici 300 mg compresse a rilascio prolungato:
Eccipienti: Mannitolo, ipromellosa, etilcellulosa, olio di ricino idrogenato, magnesio stearato e silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

DILTIAZEM DOC Generici 60 mg compresse: 4 anni.
DILTIAZEM DOC Generici 120 mg compresse a rilascio prolungato: 3 anni.
DILTIAZEM DOC Generici 300 mg compresse a rilascio prolungato: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DILTIAZEM DOC Generici 60 mg compresse:
Blister di PVC/alu da 50 compresse racchiuso in astuccio di cartone
DILTIAZEM DOC Generici 120 mg compresse a rilascio prolungato:
Blister di PVC/alu da 24 compresse racchiuso in astuccio di cartone
DILTIAZEM DOC Generici 300 mg compresse a rilascio prolungato:
Blister di PVC/alu da 14 compresse racchiuso in astuccio di cartone

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DILTIAZEM DOC Generici 60 mg compresse: AIC 033581012
DILTIAZEM DOC Generici 120 mg compresse a rilascio prolungato: AIC 033581024
DILTIAZEM DOC Generici 300 mg compresse a rilascio prolungato: AIC 033581048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data del rinnovo più recente: dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2024