

cloridrato de diltiazem

comprimidos
30 mg & 60 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de diltiazem

Medicamento genérico – Lei nº 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

cloridrato de diltiazem 30 mg e 60 mg – embalagens com 30 e 50 comprimidos

USO ORAL **USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 30 mg contém:

cloridrato de diltiazem..... 30 mg

Excipientes..... q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, óleo de rícino hidrogenado, macrogol, estearato de magnésio e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido de 60 mg contém:

cloridrato de diltiazem..... 60 mg

Excipientes..... q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, óleo de rícino hidrogenado, macrogol e estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de diltiazem é indicado para o tratamento de:

- Angina pectoris vasoespástica (de repouso, com elevação do segmento ST, “angina de Prinzmetal”);
- Angina pectoris crônica, estável ou de esforço;
- Estados anginosos pós-infarto do miocárdio;
- Coronariopatias isquêmicas com ou sem hipertensão e/ou taquicardia;
- Hipertensão arterial leve a moderada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia na Angina Pectoris Crônica Estável:

Na avaliação da redução de episódios de angina estável, diversos estudos relatam a redução variando entre 50% a 88,5% por semana. Para a angina de esforço, a redução de episódios por semana, variou entre 42% a 73,6% ¹.

A eficácia de cloridrato de diltiazem no tratamento de angina pectoris crônica estável foi avaliada por Glasser et al ³ em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em grupos paralelos, controlado com placebo, com controle ativo (para um dos braços do estudo). Foram admitidos pacientes adultos se cumprissem as condições a seguir: tivessem angina crônica estável desencadeada por esforço físico e aliviada por repouso e uso de nitroglicerina sublingual; tivessem doença arterial coronária documentada; em duas visitas do período introdutório (run-in) fossem capazes de fazer esforço em esteira por 3-7 min; desenvolvessem angina pectoris mais depressão do segmento ST do ECG em ≥ 1 mm (acrescentada a qualquer pequena depressão do ST pré-existente), com persistência por $\geq 0,08$ s além do ponto J; a duração do exercício na esteira variou $< 15\%$ entre as visitas de qualificação. Após o período introdutório de 2-3 semanas com placebo, os pacientes foram randomizados para grupos de tratamento com 180, 360 e 420 mg ao deitar-se, 360 mg pela manhã, e placebo. Os designados para os grupos com 360 e 420 mg iniciaram com uma dose de 240 mg por 1 semana antes de aumentar para sua dose designada. O período de tratamento com a dose designada foi de 2 semanas para todos os participantes. Os participantes foram submetidos a um teste em esteira basal e final no período entre 18-20 horas (nível vale para os pacientes com administração noturna) e das 7-11 horas (vale para os pacientes com administração matinal). Um total de 311 pacientes concluiu o estudo. Todas as doses com administração ao deitar-se mostraram um aumento significativo ($p < 0,03$) na duração total do exercício no nível vale em comparação com o placebo, com a dose de 360 mg ao deitar-se mostrando o maior aumento. A dose matinal de 360 mg, entretanto, mostrou um aumento não significativo ($p = 0,06$) no nível vale em comparação ao placebo. Todas as doses com administração ao deitar-se também mostraram um aumento significativo ($p \leq 0,0002$) na duração do exercício entre 7-11 horas em comparação ao placebo; a dose de 360 mg ao deitar-se mostrou uma melhora de quatro vezes em comparação ao placebo, comparativamente à dose matinal. O tempo para início da angina aumentou de forma significativa para todas as doses ao deitar-se em comparação ao placebo, tanto para o teste de esforço das

18-20 horas ($p < 0,02$) quanto para o teste das 7-11 horas ($p < 0,03$). Apenas a dose de 360 mg ao deitar-se mostrou um aumento significativo ($p < 0,03$) no tempo para início da isquemia miocárdica para o teste de esforço entre 18-20 horas, mas, para o teste entre 7-11 horas, todas as doses com administração ao deitar-se mostraram um aumento significativo ($p < 0,03$) em relação ao placebo^{2,3}.

Eficácia no Tratamento da Hipertensão:

Em estudo da eficácia terapêutica de diltiazem como monoterapia para hipertensão, 52% dos indivíduos foram considerados respondedores conforme pressão sistólica < 140 mmHg; e 75%, conforme pressão diastólica < 90 mmHg, após 4 a 8 semanas¹.

A eficácia de diltiazem foi avaliada em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em grupos paralelos de resposta à dose, e controlado com placebo realizado por Glasser et al⁴. Doses de diltiazem 120, 240, 360 e 540 mg/dia foram avaliadas comparativamente a 360 mg/dia pela manhã e placebo. Os adultos participantes foram admitidos ao estudo se cumprissem as condições a seguir: sua PA média sistólica na posição sentada (sePAS) fosse < 200 mmHg; sua PA diastólica média na posição sentada (sePAD) fosse 100-114 mmHg (inclusive) em duas semanas consecutivas durante o período introdutório (run-in); se suas duas medidas qualificatórias de sePAD não diferissem em > 7 mmHg; sua PAD ambulatoria média diurna (amPAD) fosse 90-114 mmHg (inclusive) na avaliação basal. Após um período inicial introdutório de 3-4 semanas com placebo, 429 homens e mulheres adultos (89,1% dos recrutados) realizaram um tratamento por 7 semanas. As doses noturnas ≥ 240 mg mostraram reduções da amPAD significantes, relacionadas à dose, entre o basal e a avaliação final (média dos quadrados mínimos para mudança entre basal e final na amPAD para as doses de 120, 240, 360 e 540 mg foram respectivamente de -1,92, -4,26, -4,38 e -8,02 mmHg). Além disto, a dose noturna de 360 mg se associou com uma redução significativamente maior na amPAD entre as 6-12 horas do que a dose matinal de 360 mg (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos foi de -3,3 mmHg; $p = 0,0004$). Foram obtidos resultados similares para a amPAS (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos foi de -5,32 mmHg; $p = 0,0004$). Ocorreram também reduções médias relacionadas à dose na frequência cardíaca (FC) desde o basal até a avaliação final, com reduções maiores no período entre as 6-12 horas. Em comparação ao placebo, apenas doses ≥ 360 mg mostraram reduções médias significantes ($p < 0,05$) da FC em 24 horas^{2,4}.

a) Estudo comparativo com anlodipino

Wright et al⁵ comparou a eficácia da administração noturna de diltiazem com a administração matinal de anlodipino em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em grupos paralelos, com controle ativo, de dose-para-efeito. Os participantes foram admitidos se cumprissem as condições a seguir: fossem adultos de etnia afro-americana; sua sePAD em duas visitas consecutivas introdutórias fosse entre 90-109 mmHg (inclusive); suas duas leituras de sePAD de qualificação não diferissem em mais de 8 mmHg; a média das duas sePAS medidas no mesmo dia fosse < 180 mmHg; sua amPAD fosse 85-109 mmHg (inclusive); tivessem um intervalo PR no ECG < 220 ms na avaliação basal; se fossem diabéticos, seu diabetes deveria estar controlado; eles deveriam ter um esquema de trabalho diurno. Após 3-4 semanas do período introdutório (run-in) com placebo, os pacientes foram randomizados para receber diltiazem 360 mg à noite, ou anlodipino 5 mg como dose diurna, e tratados por 6 semanas. Após 6 semanas, se a sePAS/sePAD do paciente fosse $\geq 130/85$, as doses eram aumentadas para diltiazem 540 mg ou anlodipino 10 mg nas 6 semanas seguintes; os pacientes com PA abaixo deste limite continuaram com a sua dose inicial nas 6 semanas seguintes. Um total de 262 participantes concluiu as 12 semanas do estudo (97,8% dos recrutados). O diltiazem mostrou reduções significativamente maiores da amPAD do que anlodipino para as primeiras 4 horas após o despertar (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos foi de 3,5 mmHg; $p < 0,0049$) e também entre as 6-12 horas (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos de 3,2 mmHg; $p < 0,0019$). Não houve diferença significativa na modificação desde o basal na amPAD média de 24 horas entre os tratamentos. Durante os três intervalos de tempo monitorados, diltiazem reduziu a FC, enquanto anlodipino aumentou a FC. As reduções no produto frequência-pressão (RPP) foram significativamente maiores ($p \leq 0,0008$) com o tratamento com diltiazem do que com anlodipino^{2,5}.

b) Estudo comparativo com ramipril

A eficácia de diltiazem foi comparada com ramipril por White et al.⁶ em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, em grupos paralelos de titulação até o efeito. Os pacientes adultos foram admitidos ao estudo se cumprissem as condições a seguir: sua sePAD fosse ≥ 90 mas < 100 mmHg durante duas semanas consecutivas do período introdutório de 3-4 semanas com placebo; ao final do período introdutório sua amPAD fosse ≥ 85 mas < 109 mmHg. Os pacientes que estavam recebendo terapia anti-hipertensiva foram submetidos a um período de depuração de 2 semanas antes do período introdutório.

Após o período introdutório com placebo, os pacientes foram randomizados para 10 semanas de tratamento com diltiazem ou ramipril. Durante as semanas 3 e 6 de tratamento, os pacientes foram titulados para doses mais altas (primeiro para 360 e então para 540 mg para diltiazem; primeiro para 10 e depois para 20 mg para ramipril) se a sua sePA fosse $> 130/85$. Um total de 348 pacientes (91,2% dos recrutados) concluiu o estudo. O diltiazem mostrou reduções significativamente maiores da amPA do que ramipril nas primeiras 4 horas após o despertar (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos foi 4,4 mmHg; $p < 0,0023$ para amPAS; 6,7 mmHg; $p < 0,0001$ para amPAD), e também para o período entre 6-12 horas (média dos quadrados mínimos para a diferença

entre os tratamentos de 3,8 mmHg; $p < 0,0045$ para amPAS; 6,3 mmHg, $p < 0,0001$ para amPAD). Os pacientes tratados com diltiazem também obtiveram maiores reduções na amPAD média de 24 horas, frequência cardíaca matinal e RPP, do que os tratados com ramipril^{2,6}.

1. Markhan A, Brogden RN. Diltiazem. A review of its pharmacology and therapeutic use in older patients. *Drugs Aging*. 1993;3(4):363-90.
2. Claas, SA, Glasser SP. Long-acting diltiazem HCL for the chronotherapeutic treatment of hypertension and chronic stable angina pectoris. *Expert Opin. Pharmacother*. 2005;6(5): 765-76.
3. Glasser SP, Gana TJ, Pascual LG, Albert KS. Efficacy and safety of a once-daily graded-release diltiazem formulation dosed at bedtime compared to placebo and to morning dosing in chronic stable angina pectoris. *Am Heart J*. 2005;149(2):e1-9.
4. Glasser SP, Neutel JM, Gana TJ, Albert KS. Efficacy and safety of a once daily graded-release diltiazem formulation in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(1):51-8.
5. Wright JT, Sica DA, Gana TJ, Bohannon K, Pascual LG, Albert KS. Antihypertensive efficacy of night-time graded-release diltiazem versus morning amlodipine in African Americans. *Am J Hypertens*. 2004;17(9):734-42.
6. White WB, Lacourciere Y, Gana T, Pascual MG, Smith DH, Albert KS. Effects of graded-release diltiazem versus ramipril, dosed at bedtime, on early morning blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product. *Am Heart J*. 2004;148(4):628-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O diltiazem é um bloqueador dos canais de cálcio, que age inibindo a entrada do íon cálcio nas células ou a sua mobilização dos estoques intracelulares.

No tecido vascular, o diltiazem relaxa a musculatura lisa arterial. Entretanto, diltiazem não tem efeito no leito venoso. No coração, o bloqueio dos canais de cálcio pode resultar num efeito inotrópico negativo, uma vez que, dentro do miócito, o íon cálcio é necessário para liberar o aparelho contrátil, permitindo que a interação actina-miosina cause a contração.

O diltiazem também possui efeito cronotrópico negativo, na medida em que diminui a condução atrioventricular e a frequência do marcapasso sinusal.

O diltiazem diminui a resistência vascular coronariana e aumenta o fluxo sanguíneo coronariano.

Causa diminuição da resistência vascular periférica e da pressão arterial sistólica e diastólica.

Em pacientes com doença isquêmica coronariana, diltiazem reduz o produto frequência cardíaca x pressão arterial durante o exercício, aumentando a tolerância ao exercício sem deprimir o desempenho cardíaco.

Na angina do peito por espasmos coronarianos, o efeito antianginoso do diltiazem deve-se à dilatação das coronárias epicárdicas e subendocárdicas. Na angina de esforço, o diltiazem proporciona aumento da tolerância ao exercício físico, devido à redução do consumo de oxigênio do miocárdio: o diltiazem promove a redução da frequência cardíaca e da tensão arterial sistêmica, face à sobrecarga física submáxima e máxima, comparado com outros antagonistas do cálcio. Os efeitos sobre o coração são acompanhados por diminuição da tensão arterial e da resistência periférica.

Farmacocinética

Absorção

O diltiazem é quase completamente absorvido pelo trato gastrointestinal.

A concentração plasmática após administração oral de comprimidos de 60 mg de diltiazem a adultos saudáveis do sexo masculino, alcançou o nível máximo após 3 a 5 horas da administração, e a partir de então diminuíram com uma meia-vida de eliminação de 4,5 horas. Com a administração oral repetida, a concentração plasmática atingiu um estado de equilíbrio no segundo dia ou após. A concentração plasmática foi de cerca de 40 ng/ml cerca de 2 a 4 horas após a administração em pacientes tratados em longo prazo com administração de 90 mg/dia divididos em 3 doses.

Após dose oral única de 120 mg da formulação SR obtêm-se níveis plasmáticos detectáveis após duas a três horas, e níveis plasmáticos de pico após 6 a 11 horas.

Metabolismo

O diltiazem sofre um extenso efeito de metabolismo de primeira passagem, resultando numa biodisponibilidade absoluta (em comparação à administração endovenosa) de cerca de 40%. A ligação de diltiazem com proteína é cerca de 80%. O diltiazem é submetido a extenso metabolismo, principalmente pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450.

Quando diltiazem foi administrado oralmente em adultos saudáveis do sexo masculino, as principais vias metabólicas foram desaminação oxidativa, desmetilação oxidativa, desacetilação, e conjugação.

Eliminação

Cerca de 2 a 4% da dose é excretada na urina como diltiazem inalterado e restante excretado como metabólitos na bile e urina. O diltiazem e seus metabólitos são pouco dialisáveis. A meia-vida de diltiazem é relatada a ser cerca de 3 a 8 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O diltiazem é contraindicado nos casos de:

- Disfunção do nódulo sinoatrial;
- Bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º graus;
- Síndrome do nó sinusal;
- Insuficiência cardíaca congestiva descompensada;
- Histórico de hipersensibilidade ao cloridrato de diltiazem ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O diltiazem deve ser administrado com precaução a pacientes com bloqueio atrioventricular de 1º grau (podendo ter depressão da estimulação cardíaca e a condução cardíaca pode ocorrer de forma excessiva), insuficiência cardíaca congestiva (os sintomas da insuficiência cardíaca podem ser agravados), com bradicardia grave (menos de 50 batimentos/minuto, podendo ter depressão da estimulação cardíaca e a condução cardíaca pode ocorrer de forma excessiva) e com pressão arterial excessivamente baixa (pois pode diminuir ainda mais a pressão arterial), sendo necessário um acompanhamento clínico constante.

Atenção com pacientes em uso de betabloqueadores ou digitálicos.

Recomendam-se cuidados especiais em casos de insuficiência hepática ou renal, pois o metabolismo e excreção do diltiazem podem ser prolongados, e seus efeitos podem ser intensificados.

A interrupção abrupta do uso de antagonistas do cálcio pode agravar os sintomas do paciente, neste caso, a suspensão deve ser feita de forma gradual, reduzindo as doses e mantendo o paciente sob observação. Os pacientes devem ser orientados a consultar o médico antes de interromper o tratamento.

Deve-se ter cautela no uso em idosos, pois a meia-vida dos bloqueadores dos canais de cálcio pode estar aumentada. A diminuição excessiva da pressão arterial é em geral considerada indesejável em pacientes idosos, sendo assim, diltiazem deve ser administrado com cautela. Não existem estudos do uso de diltiazem em crianças e adolescentes.

Atenção: O medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas

Devido à ação hipotensora do diltiazem podem ocorrer efeitos indesejáveis como tonturas durante o tratamento.

Por esse motivo estes pacientes devem ser instruídos a não dirigir, operar máquinas ou desempenhar atividades perigosas, como trabalhar em lugares altos.

Gravidez e Lactação

O uso de diltiazem não é recomendado durante a gravidez ou para mulheres que possam engravidar, por não haver estudos suficientes com essa população. Estudos em animais demonstraram teratogenicidade em camundongos, como anormalidades esqueléticas e anormalidade do aspecto e embriotoxicidade fatal em camundongos e ratos.

Este produto está classificado na categoria de risco C na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O diltiazem não é recomendado durante a lactação, pois foi relatado que o cloridrato de diltiazem é excretado no leite materno humano. Se o tratamento com diltiazem for considerado essencial, a lactação deve ser interrompida durante o tratamento e um método alternativo para alimentação do infante deve ser instituído.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O diltiazem é metabolizado principalmente pela enzima 3A4 (CYP3A4) do citocromo P450 e é um potencial inibidor competitivo da oxidação hepática pelo sistema do citocromo P450. O diltiazem aumenta a concentração sanguínea desses fármacos que são metabolizados pelo P450. Portanto, o cloridrato de diltiazem deve ser administrado com cautela quando coadministrado com fármacos que podem ser metabolizados por esta enzima ou com fármacos que podem afetar a atividade desta enzima, como os descritos a seguir:

- Anti-hipertensivos (como derivados do nitrato): os efeitos anti-hipertensivos podem ser intensificados. A pressão arterial deve ser aferida periodicamente para ajuste da dose.

- Beta-bloqueadores (como bisoprolol, propranolol, atenolol): efeitos inotrópicos negativos e efeitos anti-hipertensivos intensificados, causando depressão da estimulação cardíaca e da condução cardíaca resultando em

bradicardia, insuficiência cardíaca, hipotensão severa, bloqueio atrioventricular significativo, bloqueio sinoatrial, principalmente em pacientes com baixo desempenho cardíaco.

A monitoração de frequência cardíaca, pressão arterial e atenção aos sinais clínicos de insuficiência cardíaca são fundamentais.

A frequência cardíaca deve ser monitorada periodicamente, e realizado eletrocardiograma conforme necessário. Caso alguma anomalia seja observada, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

Foram relatados prolongamento do segmento QT e arritmia ventricular na coadministração de terfenadina com outros agentes antiarrítmicos (fosfato de disopirâmida).

Deve-se ter um cuidado maior na tríplice administração de diltiazem, digitálicos e beta-bloqueadores.

- digitálicos (digoxina, metildigoxina): pode ocorrer aumento das concentrações plasmáticas dos digitálicos, intensificando a depressão da estimulação cardíaca e condução cardíaca. O risco de bradicardia pode aumentar. Pode ocorrer bloqueio atrioventricular, além de sintomas tóxicos (como náusea, vômitos, cefaleia, tontura, visão anormal).

A presença ou ausência de toxicidade digitálica deve ser observada periodicamente e acompanhado de monitoramento cuidadoso, incluindo eletrocardiograma. As concentrações sanguíneas dos digitálicos devem ser medidas conforme necessário. Caso alguma anomalia seja observada, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido. Deve ser dada particular atenção à terapia tríplice de diltiazem, digitálicos e beta-bloqueadores.

- Agentes antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina): a amiodarona aumenta de forma significativa as concentrações plasmáticas de diltiazem, intensificando assim a depressão da estimulação cardíaca e condução cardíaca, podendo ocorrer bradicardia, bloqueio atrioventricular, parada sinusal e redução do débito cardíaco com risco à vida.

A frequência cardíaca deve ser monitorada periodicamente e realizado eletrocardiograma conforme necessário. Caso alguma anomalia seja observada, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

- Antagonistas do cálcio diidropiridínicos (nifedipino, anlodipino): aumento da concentração sanguínea do antagonista do cálcio diidropiridínico, podendo ocorrer efeito anti-hipertensivo intensificado. Os sintomas clínicos devem ser periodicamente observados.

- midazolam (sedativo hipnótico): aumento das concentrações sanguíneas de midazolam, podendo ocorrer aumento dos efeitos sedativos e hipnóticos.

- carbamazepina (antiepiléptico, antimaníaco): pode ocorrer aumento das concentrações sanguíneas de carbamazepina, devido à inibição da enzima metabolizadora da carbamazepina pelo cloridrato de diltiazem, podendo causar sonolência, náusea, vômitos e tonturas.

Os sintomas clínicos devem ser observados periodicamente e, se necessário, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

- selegilina (antiparkinsoniano): pode ter seus efeitos tóxicos intensificados.

- teofilina (broncodilatador): pode ocorrer aumento das concentrações sanguíneas de teofilina, devido à inibição da enzima metabolizadora da teofilina pelo cloridrato de diltiazem, podendo causar náusea, vômitos, cefaleia e insônia. Os sintomas clínicos devem ser observados periodicamente e se necessário, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

- cilostazol (antiplaquetário): pode ter seus efeitos intensificados.

- vinorelbina (usado no câncer): pode ter seus efeitos intensificados.

- ciclosporina (imunossupressor): aumento das concentrações sanguíneas de ciclosporina cerca de 25 a 100%, devido à inibição da enzima metabolizadora da ciclosporina pelo cloridrato de diltiazem, podendo causar problemas renais como nefrotoxicidade, sendo necessária a redução da dose. Os sintomas clínicos devem ser observados periodicamente e a concentração plasmática da ciclosporina deve ser mensurada. Caso alguma anomalia seja observada, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

- tacrolimo (imunossupressor): aumento das concentrações sanguíneas de tacrolimo, podendo ocorrer distúrbios renais.

- fenitoína (antiepiléptico): aumento das concentrações sanguíneas de fenitoína, podendo ocorrer ataxia, tonturas, nistagmo. A fenitoína pode estimular o metabolismo de diltiazem, diminuindo assim sua concentração sanguínea e consequentemente seu efeito.

- estatinas (usadas para tratamento das dislipidemias): aumento das concentrações plasmáticas das estatinas, que por sua vez leva a ocorrências de eventos adversos do tipo mialgia, miopatia e raros casos de rabdomiólise.

- cimetidina (antagonista do receptor H₂) e antirretrovirais inibidores da protease (ritonavir, saquinavir): inibem a enzima metabolizadora de cloridrato de diltiazem, podendo aumentar as concentrações sanguíneas de cloridrato de diltiazem. Pode ocorrer aumento do efeito anti-hipertensivo e bradicardia.

Os sintomas clínicos devem ser observados periodicamente e se necessário, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

- Drogas anestésicas (isoflurano, enflurano, halotano): a depressão da estimulação cardíaca e condução cardíaca e vasodilatação podem ser intensificadas, podendo ocorrer bradicardia, bloqueio atrioventricular, parada sinusal.

Recomenda-se dosagem cuidadosa quando administradas concomitantemente e seu eletrocardiograma deve ser monitorado.

- Relaxantes musculares (pancurônio): diltiazem pode inibir a liberação de acetilcolina das terminações pré-sinápticas da junção neuromuscular, intensificando os efeitos dos relaxantes musculares. Deve-se ter cautela na administração concomitante.

- imipramina: o diltiazem aumenta em 30% a biodisponibilidade da imipramina, portanto, pacientes em uso concomitante desta medicação devem ser monitorados de perto quanto a sinais e sintomas de toxicidade da imipramina.

- rifampicina (medicamento antituberculose): pode diminuir as concentrações sanguíneas de cloridrato de diltiazem, devido à indução da enzima metabolizadora de cloridrato de diltiazem pela rifampicina. Portanto, os efeitos do cloridrato de diltiazem podem estar diminuídos. Os sintomas clínicos devem ser periodicamente observados e se necessário, devem ser tomadas medidas terapêuticas apropriadas.

Se forem observadas anormalidades, pode ser necessário aumentar a dose do diltiazem ou trocar para outros fármacos.

- Anti-inflamatórios, não hormonais, especialmente a indometacina, pode antagonizar o efeito do diltiazem.

Para todas as interações medicamentosas apresentadas anteriormente neste tópico recomenda-se que os sintomas clínicos sejam periodicamente observados e em casos de anormalidades a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade. O prazo de validade do produto é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de cloridrato de diltiazem de 30 mg são circulares, amarelos, planos com uma linha de quebra em uma das faces e podem apresentar pontos de coloração mais intensa.

Os comprimidos de cloridrato de diltiazem de 60 mg são circulares, brancos a praticamente brancos, planos com uma linha de quebra em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

A dose deve ser ajustada de acordo com a idade do paciente e sintomas.

cloridrato de diltiazem de 30 e 60 mg:

Recomenda-se iniciar o tratamento com 30 mg, 4 vezes ao dia, antes das 3 principais refeições do dia e ao deitar. A dose terapêutica satisfatória oscila, em média, de 180 mg a 240 mg ao dia (60 mg, 3 a 4 vezes ao dia). Há pacientes que alcançam benefício máximo já com doses menores: 30 mg, 3 a 4 vezes ao dia.

O cloridrato de diltiazem apresenta a vantagem de um início de ação menos súbito, devido a uma liberação lenta do princípio ativo, encontrado na matriz do comprimido.

Em alguns casos, devido às condições do trato gastrointestinal do paciente, esta matriz não absorvível pode ser detectada nas fezes. Isto não implica uma alteração no efeito terapêutico do medicamento, uma vez que o princípio ativo já foi liberado e absorvido.

Idosos: o cloridrato de diltiazem deve ser administrado com especial cautela, iniciando o tratamento com baixas doses enquanto se monitora cuidadosamente as condições do paciente.

Pacientes com insuficiência hepática severa: o cloridrato de diltiazem deve ser administrado com especial cautela em pacientes com insuficiência hepática severa (vide item “Advertências e Precauções”).

Pacientes pediátricos: a segurança de cloridrato de diltiazem em crianças não foi estabelecida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O diltiazem é geralmente bem tolerado, havendo poucas referências à ocorrência de reações adversas.

O bloqueio AV é um evento adverso incomum, porém grave e que pode ter o risco aumentado pelo uso de terapia concomitante com betabloqueadores.

O tratamento com diltiazem deve ser interrompido caso ocorra alguma das seguintes reações:

- Bloqueio atrioventricular total ou bradicardia grave (com sintomas de tontura). Pode ser necessária a administração de sulfato de atropina ou isoprenalina, ou ainda instalação de marcapasso cardíaco.
- Insuficiência cardíaca congestiva. Pode ser necessária a administração de fármacos cardiotônicos.
- Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), dermatite esfoliativa (eritrodermia), pustulose exantemática generalizada aguda (os sintomas são eritema, bolhas, pústulas, prurido, febre, exantema).
- Disfunção hepática ou icterícia com aumento da AST (TGO), ALT (TGP) ou γ -GTP.

– Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): hipersensibilidade, anorexia, cefaleia profunda e azia.

– Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): tontura, cefaleia, bradicardia, bloqueio atrioventricular, rubor facial, constipação, náusea, dor abdominal, desconforto gástrico, erupção cutânea (rash) e mal-estar.

– Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): palpitação, dispepsia, boca seca, prurido, urticária, sede, edema periférico, hipotensão, sonolência, insônia, parada sinusal, dor torácica, câimbras nas panturrilhas, astenia, icterícia, erupção eritematosa multiforme, fezes amolecidas, diarreia.

– Reações com frequência desconhecida: sintomas tipo Parkinson, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio sinoatrial, hipertrofia gengival, função hepática anormal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidermal, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, pústulas exantemática generalizada aguda, reação de fotossensibilidade, ginecomastia, elevação das enzimas hepáticas (AST, ALT, LDH, Al-P, γ -GTP), arritmia, insuficiência renal aguda (elevação de ureia e creatinina), assistolia, parestesia, tremor, poliúria, nictúria, vômitos, aumento de peso, petéquias, hipertrofia hepática, diminuição da contagem de plaquetas e leucócitos, dormência.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária- NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os sintomas da superdose são alguns dos eventos adversos do medicamento como bradicardia, bloqueio atrioventricular total, insuficiência cardíaca e hipotensão.

Tratamento

Nos casos de superdose ou resposta exagerada, pode ser feita lavagem gástrica e uso de carvão ativado (tomando cuidado com deterioração do nível de consciência e patência das vias aéreas). Além disso, as seguintes medidas de suporte apropriadas devem ser empregadas.

Em caso de bradicardia e bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau:

Administrar agentes taquicardizantes (atropina - 0,5 mg).

Se não houver resposta da bradicardia, tratar com droga vasoativa (epinefrina 2-10 microgramas/min infusão ou dopamina 2-10 micrograma/kg/min infusão) ou marca-passo cardíaco.

Em caso de insuficiência cardíaca:

Administrar agentes inotrópicos (dopamina), diuréticos e se necessário instalar circulação assistida.

Em caso de hipotensão:

Administrar vasopressores (dopamina ou noradrenalina) e, se necessário, instalar circulação assistida.

O tratamento instituído e a dose empregada dependem da gravidade da situação clínica e do julgamento e da experiência do médico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS.:	1.2352.0188
Farm. Resp.:	Adriana M. C. Cardoso
	CRF - RJ N° 6750
Fabricado por:	Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
	Industrial Area 3, Dewas, 455001,
	Madhya Pradesh-Índia
Importado e Registrado por:	Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
	Av. Eugênio Borges, 1.060
	Arsenal - Rio de Janeiro
	CNPJ: 73.663.650/0001-90
	Indústria Brasileira
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC):	0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



DIL_VPROF_03
03/2015

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/06/2016	0460167/13-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação à RDC Nº47/09.	VP/VPS	30 mg e 60 mg – embalagens com 30 e 50 comprimidos
27/01/2014	0062574/14-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - DIZERES LEGAIS VPS - INDICAÇÕES - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	30 mg e 60 mg – embalagens com 30 e 50 comprimidos
18/10/2016	Versão atual	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS - CONTRAINDICAÇÕES; - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; - REAÇÕES ADVERSAS; - SUPERDOSE. - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	30 mg e 60 mg – embalagens com 30 e 50 comprimidos

							VP - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - DIZERES LEGAIS		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--