

Cardizem[®]/Cardizem[®] CD/ Cardizem[®] SR

cloridrato de diltiazem

APRESENTAÇÕES**CARDIZEM**

Comprimidos de 30 mg: embalagem com e 50 comprimidos

Comprimidos de 60 mg: embalagem com e 50 comprimidos

CARDIZEM SR

Cápsula de liberação prolongada de 90 mg e 120 mg: embalagem com 20 cápsulas

CARDIZEM CD

Cápsulas de liberação prolongada de 180 mg e 240 mg: embalagem com 16 cápsulas

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

CARDIZEM 30 mg: cada comprimido contém 30 mg de cloridrato de diltiazem correspondentes a 27,57 mg de diltiazem.

CARDIZEM 60 mg: Cada comprimido contém 60 mg de cloridrato de diltiazem correspondentes a 55,14 mg de diltiazem.

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

CARDIZEM SR 90 mg: cada cápsula contém 90 mg de cloridrato de diltiazem correspondentes a 82,72 mg de diltiazem.

CARDIZEM SR 120 mg: cada cápsula de contém 120 mg de cloridrato de diltiazem correspondentes a 110,29 mg de diltiazem.

CARDIZEM CD 180 mg: cada cápsula de contém 180 mg de cloridrato de diltiazem correspondentes a 165,43 mg de diltiazem.

CARDIZEM CD 240 mg: cada cápsula de contém 240 mg de cloridrato de diltiazem correspondentes a 220,58 mg de diltiazem.

Excipientes: nonpareil-103, talco, povidona, etilcelulose, sacarose, estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

CARDIZEM, CARDIZEM CD e CARDIZEM SR são indicados 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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia na Angina Pectoris crônica estável:

Na avaliação da redução de episódios de angina estável¹, diversos estudos relatam a redução de episódios 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%.

A eficácia de DTZ-LA no tratamento de angina pectoris crônica estável foi avaliada por Glasser et al 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.

Eficácia no tratamento da Hipertensão:

Em estudo da eficácia terapêutica¹ de diltiazem como monoterapia para hipertensão 52% dos indivíduos foram considerados respondedores conforme pressão sistólica < 140 mm Hg; e 75%, conforme pressão diastólica < 90 mm Hg, após 4 a 8 semanas.

A eficácia de DTZ-LA foi avaliada em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em grupos paralelos de resposta à dose, e controlado com placebo realizado por Glasser et al. Doses de DTZ-LA 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 mm Hg; sua PA diastólica média na posição sentada (sePAD) fosse 100-114 mm Hg (inclusive) em duas semanas consecutivas durante o período introdutório (run-in); se suas duas medidas qualificatórias de sePAD não diferissem em > 7 mm Hg; sua PAD ambulatoria média diurna (amPAD) fosse 90-114 mm Hg (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 significativas, 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 mm Hg). 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 mm Hg; $p = 0,0004$).

Foram obtidos resultados similares para a amPAS (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos foi de -5,32 mm Hg; $p=0,0004$). 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.

a) *Estudo comparativo com anlodipino*

Wright et al. comparou a eficácia da administração noturna de DTZ-LA 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 mm Hg (inclusive); suas duas leituras de sePAD de qualificação não diferissem em mais de 8 mm Hg; a média das duas sePAS medidas no mesmo dia fosse <180 mm Hg; sua amPAD fosse 85-109 mm Hg (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 DTZ-LA 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 DTZ-LA 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). DTZ-LA 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 mm Hg; $p<0,0049$) e também entre as 6-12 horas (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos de 3,2 mm Hg; $p<0,0019$). Não houve diferença significativa na modificação desde o basal na amPAD média de 24 horas entre os tratamentos (Figura 5). Durante os três intervalos de tempo monitorados, DTZ-LA 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 DTZ-LA do que com anlodipino.

b) *Estudo comparativo com ramipril*

A eficácia de DTZ-LA foi comparada com ramipril por White et al 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 mm Hg durante duas semanas consecutivas do período introdutório de 3-4 semanas com placebo; ao final do período introdutório sua amPAD fosse ≥ 85 mas <109 mm Hg. 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 DTZ-LA 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 DTZ-LA; 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. DTZ-LA 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 mm Hg; $p<0,0023$ para amPAS; 6,7 mm Hg; $p<0,0001$ para amPAD), e também para o período entre 6-12 horas (média dos quadrados mínimos para a diferença entre os tratamentos de 3,8 mm Hg; $p<0,0045$ para amPAS; 6,3 mm Hg; $p<0,0001$). Os pacientes tratados com DTZ-LA também obtiveram maiores reduções na amPAD média de 24 horas, frequência cardíaca matinal e RPP, do que os tratados com ramipril.

1. Markhan, A. *Diltiazem a Review of pharmacology and therapeutic use in older patients*. Drugs & Aging 3 (4)1993; 363-390.
2. Caas, S. A. and Glasser, S. P. *Long-acting diltiazem HCL for the chronotherapeutic treatment of hypertension and chronic stable angina pectoris*. Expert Opin. Pharmacother. (2005) 6(5) 765-776.
3. Grossman, E. *Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure*. Am. J. Cardiol. 1997; 1453-1458.
4. Held, P.H. *Calcium antagonists in the treatment ischemic heart disease: myocardial infarction*. Coronary Art. Disease. 1994; 5: 521-26
5. Buckley MM. Grant SM. Goa KL. McTavish D. Sorkin EM. *Diltiazem. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use*. Drugs. 39(5):757-806, 1990.

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, uma vez que a contração desta musculatura é dependente da concentração citoplasmática de cálcio. 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. O diltiazem apresenta a vantagem do início de ação menos brusco, facilitando seu manejo posológico, com melhor tolerabilidade geral. Os efeitos sobre o coração são acompanhados por diminuição da tensão arterial e da resistência periférica.

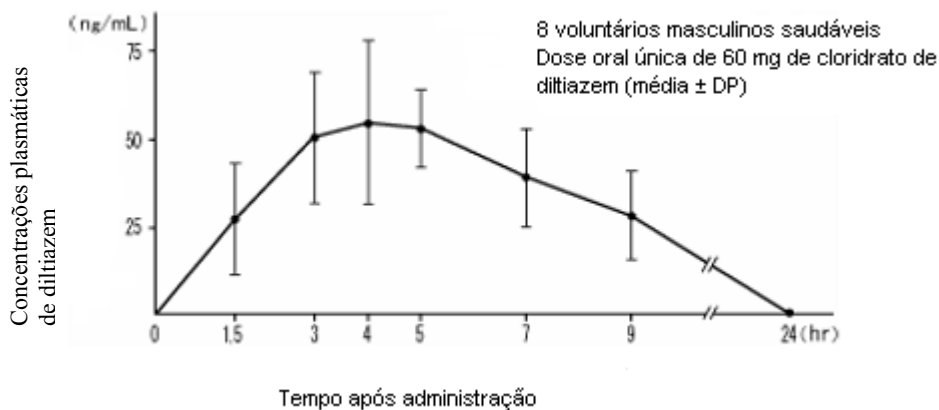
Farmacocinética

O diltiazem é quase completamente absorvido pelo trato gastrointestinal e 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, sendo as principais vias metabólicas a desaminação oxidativa, desmetilação oxidativa, desacetilação, e conjugação.

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.

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.

As concentrações plasmáticas após administração oral de dois comprimidos de CARDIZEM de 30 mg, a adultos saudáveis do sexo masculino, alcançaram 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.



4. CONTRAINDICAÇÕES

- Bloqueio sinoatrial
- Bloqueio AV de 2º ou 3º grau e síndrome do nó sinusal (bradicardia sinusal persistente menos que 50 batimentos/minuto, parada sinusal, bloqueio sinoatrial), pois a depressão da estimulação cardíaca e condução cardíaca podem ocorrer de forma excessiva. Isto não se aplica a pacientes em uso de marca-passo
- Insuficiência cardíaca grave descompensada, com PA sistólica menor que 90 mm Hg, pois os sintomas de insuficiência cardíaca podem ser agravados
- Bradicardia acentuada (pulso inferior a 55 b.p.m.)
- Hipersensibilidade ao cloridrato de diltiazem ou a qualquer componente da fórmula
- Infarto agudo do miocárdio com congestão pulmonar

Este medicamento é contraindicado na gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O diltiazem deve ser administrado com precaução a pacientes com bloqueio atrioventricular de 1º grau, 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.

Devido à ação hipotensora do diltiazem podem ocorrer efeitos indesejáveis como tonturas durante o tratamento. Por esse motivo os pacientes devem ser instruídos a não dirigir, operar máquinas ou desempenhar atividades perigosas, como trabalhar em lugares altos.

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: CARDIZEM SR e CARDIZEM CD contêm açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

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. Se o tratamento com diltiazem for considerado essencial, a lactação deve ser interrompida durante o tratamento. Foi relatado que diltiazem é excretado no leite materno humano.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ocorrer interação medicamentosa se usado diltiazem com os seguintes medicamentos:

- anti-hipertensivos (como ácido nítrico): 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, principalmente em pacientes com comprometimento ventricular esquerdo clinicamente importante.

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

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

- preparados digitálicos (digoxina, metildigoxina): aumenta as concentrações plasmáticas dos digitálicos em cerca de 20 a 50%, devido à diminuição da depuração renal dos digitálicos, intensificando a depressão da estimulação cardíaca e condução cardíaca. Pode ocorrer bradicardia, bloqueio atrioventricular, além de sintomas tóxicos (como náusea, vômitos, cefaleia, tontura, visão anormal).

A presença ou ausência de toxicidade digitalica deve ser observada periodicamente e acompanhado de monitoramento cuidadoso, incluindo eletrocardiograma. As concentrações sanguíneas dos digitálicos devem ser medidas conforme necessário, e a dose ajustada.

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.

O pulso deve ser verificado periodicamente, e realizado eletrocardiograma conforme necessário.

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, ele reduz a depuração e prolonga a meia-vida de eliminação de fármacos metabolizados via citocromo P450, sendo assim, ele aumenta as concentrações sanguíneas desses fármacos:

- 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): aumento das concentrações sanguíneas de carbamazepina, podendo ocorrer sonolência, náusea, vômitos e tonturas. Há relatos de toxicidade do SNC em pacientes epiléticos, nestes casos a substituição do diltiazem pelo nifedipino elimina estes efeitos.

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

- teofilina (broncodilatador): aumento das concentrações sanguíneas de teofilina, podendo ocorrer náusea, vômitos, cefaleia e insônia.

- 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%, podendo ocorrer problemas renais como nefrotoxicidade, sendo necessária a redução da dose.

- 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 conseqüentemente 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 inibidores da protease de HIV (ritonavir, saquinavir): inibem a enzima metabolizadora, aumentando as concentrações sanguíneas de diltiazem. Pode ocorrer aumento do efeito anti-hipertensivo e bradicardia.

- 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.

Os sintomas clínicos devem ser periodicamente observados. Em casos de anormalidades a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.

- rifampicina (tuberculose): diminui as concentrações sanguíneas de diltiazem, podendo seus efeitos estar diminuído. 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15 °C e 30 °C), protegido da luz e da umidade. O prazo de validade do produto é de 24 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 CARDIZEM 30 mg e 60 mg são brancos, redondos, planos em ambas as faces, lisos, brilhantes e com bordas cortadas.

As cápsulas de CARDIZEM SR 90 mg são duras, com tampa marrom-chocolate, gravado em branco “90 mg” e no corpo amarelo gravado “CARDIZEM SR”. Dentro das cápsulas há grânulos revestidos brancos.

As cápsulas de CARDIZEM SR 120 mg são duras, com tampa marrom-chocolate gravado em branco “120 mg” e no corpo marrom-caramelo gravado “CARDIZEM SR”. Dentro das cápsulas há grânulos revestidos brancos.

As cápsulas de CARDIZEM CD 180 mg são duras, com tampa roxo-escura gravado em preto “180 mg” e no corpo azul-claro gravado “CARDIZEM CD”. Dentro das cápsulas há grânulos revestidos brancos.

As cápsulas de CARDIZEM CD 240 mg são duras, roxo-escura, gravado em branco “240 mg” em uma das partes e “CARDIZEM CD” na outra. Dentro das cápsulas há grânulos revestidos brancos.

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.

CARDIZEM 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.

CARDIZEM 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.

CARDIZEM SR 90 e 120 mg:

A posologia deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente, podendo variar de 90 mg a 360 mg ao dia. A posologia média usual é de 1 cápsula, duas vezes ao dia (180 mg a 240 mg/dia) a cada 12 horas.

CARDIZEM CD 180 e 240 mg:

Recomenda-se uma dose diária inicial de 180 mg, podendo variar até 360 mg, em dose única diária tomada preferencialmente à noite antes de deitar.

Idosos: deve-se iniciar o tratamento com baixas doses enquanto se monitora cuidadosamente as condições do paciente.

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 beta-bloqueadores.

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

- bloqueio atrioventricular total ou bradicardia grave (com sintomas de tontura, sensação de cabeça leve).

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), eritrodermia (dermatite esfoliativa), pustulose aguda generalizada (os sintomas são eritema, bolhas, pústulas, prurido, febre, enantema).

- disfunção hepática ou icterícia (com aumento da AST (TGO), ALT (TGP) ou γ -GTP).

– Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): náusea, hipersensibilidade, erupção cutânea, elevação das enzimas hepáticas (TGO, TGP), anorexia, mal estar, cefaleia profunda, constipação, queimação retroesternal.

– Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): desconforto gástrico, dor abdominal, tontura, bradicardia, rubor facial, bloqueio atrioventricular, cefaleia.

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

– Reações com frequência desconhecida: arritmia, insuficiência cardíaca, elevação das enzimas hepáticas (LDH, Al-P, γ -GTP), insuficiência renal aguda (elevação de ureia e creatinina), assistolia, parestesia, tremor, poliúria, nictúria, vômitos, aumento de peso, petéquias, fotossensibilidade, bloqueio sinoatrial, sintomas tipo Parkinson, hipertrofia hepática, pústulas, diminuição da contagem de plaquetas e leucócitos, hipertrofia gengival, ginecomastia, 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

Doses únicas de até 300 mg de diltiazem foram bem toleradas em voluntários sadios. Em um relato de intoxicação com a ingestão de 1800 mg de diltiazem, os problemas de condução só apareceram quando a taxa plasmática alcançou níveis 5 vezes maiores do que o nível máximo aconselhado.

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, além da lavagem gástrica, 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 - 0,60 a 1 mg, isoprenalina).

Se não houver resposta ao bloqueio vagal, administrar isoproterenol com cautela.

Se o bloqueio AV de 2º ou 3º grau não ceder, tratar com marca-passo cardíaco.

- Em caso de insuficiência cardíaca:

Administrar agentes inotrópicos (isoproterenol, dopamina ou dobutamina), 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.

MS-1 0367.0062

Farm. Resp.: Dimitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra - SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

SAC 0800 701 6633

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 07/02/2013.



C13-00