



Diltizem® AP
(cloridrato de diltiazem)

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Diltizem® AP

Nome genérico: cloridrato de diltiazem

Forma farmacêutica e apresentações:

Diltizem® AP 90 mg em embalagem contendo 20 comprimidos de ação prolongada.

Diltizem® AP 120 mg em embalagem contendo 20 comprimidos de ação prolongada.

Diltizem® AP de 240 mg em embalagem contendo 10 comprimidos de ação prolongada.

USO ADULTO

USO ORAL

Composição:

Cada comprimido de ação prolongada de Diltizem® AP 90 mg ou 120 mg contém 90 mg ou 120 mg de cloridrato de diltiazem, respectivamente.

Excipientes: lactose monoidratada, copolímero de ácido metacrílico e seus ésteres ou Eudragit, macrogol e estearato de magnésio.

Cada comprimido de ação prolongada de Diltizem® AP 240 mg contém 240 mg de cloridrato de diltiazem.

Excipientes: lactose spray-dried, hipromelose, estearato de magnésio.



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Diltizem® AP (cloridrato de diltiazem) é indicado para o tratamento de angina e hipertensão (vide “Indicações”).

Diltizem® AP deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

Diltizem® AP não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Os comprimidos de Diltizem® AP não devem ser divididos nem mastigados, devem ser ingeridos inteiros com meio copo d’água pelo menos 15 minutos antes da ingestão de alimentos. A dose deve ser tomada aproximadamente no mesmo horário a cada dia.

O fármaco do comprimido de Diltizem® AP é liberado lentamente através de um compartimento exterior que, em alguns casos, não se dissolve devido às condições do trato gastrointestinal de cada paciente. Esse compartimento de Diltizem® AP, quando eliminado vazio com as fezes, não deve ser motivo de preocupação para o paciente, pois o princípio ativo foi absorvido, não implicando em alteração do efeito do medicamento.

O paciente não deve se preocupar se, ocasionalmente, observar este compartimento exterior liberado nas fezes.

Siga corretamente a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Diltizem® AP pode interagir com diferentes tipos de fármacos, tais como nifedipino, digoxina, digitoxina, teofilina, beta-bloqueadores, ciclosporina, cimetidina, imipramina, carbamazepina e midazolam (vide “Interações Medicamentosas”).

É muito importante informar ao seu médico caso esteja utilizando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com Diltizem® AP.

Informe ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável, tais como: inchaço, dor de cabeça, náuseas, cansaço, tonturas, constipação (dificuldade para evacuar), erupções cutâneas, coceira, sonolência, insônia, distúrbios gastrintestinais, queda da pressão arterial, diminuição de frequência do pulso entre outras (vide “Reações Adversas”).



Evite o uso de bebida alcoólica durante o tratamento.

Diltizem® AP é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a cloridrato de diltiazem ou a qualquer componente da fórmula. Diltizem® AP também é contra-indicado a pacientes com síndrome do nódulo sinusal, àqueles com bloqueio AV de 2º e 3º graus não-tratados, na insuficiência cardíaca congestiva com taxa de fração de ejeção menor que 0,35, na fibrilação atrial em combinação à síndrome de Wolff-Parkinson-White e na intoxicação digitálica. Também é contra-indicado a pacientes com hipotensão, com pressão sistólica inferior a 90 mmHg; infarto agudo do miocárdio e congestão pulmonar; bradicardia acentuada; durante a gravidez e a lactação e a pacientes pediátricos.

O fumo pode agravar ainda mais seu estado de saúde.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O diltiazem é quimicamente o monoclórato de 4(5H)3-acetiloxi-5 [2(dimetilamino)etil] 2,3-diidro-2(-4 metoxifenil)1,5 benzodiazepinona; trata-se de um antagonista do cálcio, isto é, um bloqueador dos canais lentos de cálcio.

A substância ativa do Diltizem® AP (cloridrato de diltiazem) é o diltiazem, um derivado benzotiazepínico na forma de um enantiômero. O diltiazem é um antagonista não-seletivo dos canais de cálcio que afeta o coração e os vasos sangüíneos. O diltiazem causa inibição seletiva do influxo de íons cálcio por afetar canais de cálcio específicos (canais de voltagem tipo L) na membrana celular, musculatura cardíaca e musculatura lisa vascular. O diltiazem prolonga o período refratário do nódulo AV assim como a condutividade através do nódulo AV (o intervalo A-H). A freqüência do nódulo sinusal é reduzida, enquanto o tempo de recuperação sino-atrial não é afetado de forma significativa. O período de Wencheback aumenta enquanto nenhum efeito é observado na condução entre o feixe de His e o ventrículo.

O diltiazem não afeta de forma adversa os níveis séricos de lípidos. Íons cálcio são essenciais à absorção de insulina. O tratamento com diltiazem pode, teoricamente, afetar o metabolismo da glicose de forma desfavorável. Isso pode ter significância clínica em casos isolados.

Mecanismo de Ação

O efeito antianginoso decorre da inibição do influxo dos íons cálcio com conseqüente neutralização da constrição dos vasos coronarianos e periféricos. O Diltizem® AP aumenta a oferta de sangue e oxigênio através da vasodilatação coronariana e diminuição da freqüência cardíaca; a necessidade de oxigênio é reduzida ainda mais devido à redução da freqüência cardíaca e da pós-carga.

O efeito anti-hipertensivo de diltiazem se faz principalmente através do relaxamento da musculatura lisa dos vasos sangüíneos, resultando numa diminuição da resistência vascular periférica. A magnitude da redução da pressão arterial está relacionada ao grau de hipertensão. Portanto, em indivíduos hipertensos existe um efeito anti-hipertensivo enquanto que, em normotensos, existe apenas uma discreta queda da pressão arterial.

Efeitos Hemodinâmicos e Eletrofisiológicos

Assim como outros antagonistas de cálcio, diltiazem diminui a condução sino-atrial e átrio-ventricular em tecidos isolados.

Em humanos, diltiazem previne espasmos coronarianos espontâneos ou provocados por ergonovina. O diltiazem causa uma diminuição na resistência vascular periférica e uma discreta queda na pressão arterial em indivíduos normotensos. Em estudos sobre a tolerância a exercícios físicos em pacientes com doença cardíaca isquêmica, diltiazem reduz a relação freqüência cardíaca x pressão arterial para qualquer carga de trabalho.



Recentes estudos realizados principalmente em pacientes com boa função ventricular, não revelaram evidências de um efeito inotrópico negativo; o débito cardíaco, a fração de ejeção e a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo não foram afetados.

Diltizem® AP produz efeitos anti-hipertensivos tanto na posição supina quanto na posição ortostática. É pouco freqüente a observação de hipotensão postural ao se assumir rapidamente a posição ereta.

Os efeitos anti-hipertensivos crônicos não são acompanhados por taquicardia reflexa.

Diltizem® AP diminui a resistência vascular, aumenta o débito cardíaco e produz leve ou nenhuma mudança na freqüência cardíaca.

Propriedades Farmacocinéticas

Diltizem® AP é bem absorvido no trato gastrointestinal. Entretanto, foi demonstrado que o início da absorção é significativamente atrasado quando Diltizem® AP é administrado com alimentos. Isso pode ser evitado administrando-se Diltizem® AP com bastante água e pelo menos 15 minutos antes da ingestão de alimentos. A biodisponibilidade absoluta do diltiazem, por via oral, é de aproximadamente 40% (comparado com a administração intravenosa) devido ao considerável metabolismo de primeira passagem no fígado. Existem, no entanto, consideráveis variações inter-individuais nas concentrações plasmáticas.

As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 4 a 6 horas após a administração de Diltizem® AP. Aproximadamente 80% do diltiazem está ligado a proteínas. O volume de distribuição é de aproximadamente 3 L/kg. A meia-vida do diltiazem é de 3 a 6 horas. O estado de equilíbrio é alcançado depois de 2 a 3 dias. O *clearance* é de 12 mL/min/kg, sendo menor em pacientes com uremia. Em doses terapêuticas, os principais metabólitos, diltiazem desmetila e diltiazem desacetila, foram determinados no plasma como 40% e 10-20%, respectivamente, da concentração do fármaco inalterado. Os metabólitos possuem menos da metade dos efeitos vasodilatadores coronarianos do diltiazem. Aproximadamente 70% são excretados na urina, principalmente na forma de metabólitos.

A farmacocinética do diltiazem não é afetada pela insuficiência renal. No entanto, ajustes de dose são recomendados em pacientes com função renal comprometida.

Vários estudos demonstraram que o diltiazem ligado às proteínas não sofre alterações quando na presença de quantidades terapêuticas das seguintes substâncias no plasma: digoxina, hidroclorotiazida, fenilbutazona, propranolol, ácido salicílico e varfarina.

Os níveis terapêuticos mínimos do diltiazem estão na faixa de 50 a 200 ng/mL.

INDICAÇÕES

Diltizem® AP (cloridrato de diltiazem) é indicado para hipertensão arterial leve a moderada.

Para o tratamento da *angina pectoris* devido ao espasmo das artérias coronarianas presente na angina variante de Prinzmetal (angina de repouso, com elevação do segmento ST durante a crise de angina); angina crônica estável (angina de esforço).

CONTRA-INDICAÇÕES



Diltizem® AP (cloridrato de diltiazem) é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a cloridrato de diltiazem ou a qualquer componente da fórmula.

Diltizem® AP também é contra-indicado a pacientes com síndrome do nódulo sinusal, àqueles com bloqueio AV de 2º e 3º graus não-tratados, na insuficiência cardíaca congestiva com taxa de fração de ejeção menor que 0,35, na fibrilação atrial em combinação à síndrome de Wolff-Parkinson-White e na intoxicação digitalica.

Também é contra-indicado a pacientes hipotensos, com pressão sistólica inferior a 90 mmHg; infarto agudo do miocárdio e congestão pulmonar; bradicardia acentuada; durante a gravidez e a lactação e a pacientes pediátricos.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Diltizem® AP (cloridrato de diltiazem) deve ser utilizado com cautela nos casos de estenose aórtica, hipotensão, bloqueio AV de primeiro grau com bloqueio bifascicular não tratado, bradicardia, tratamento concomitante com agentes beta-bloqueadores, infarto agudo do miocárdio.

Diltizem® AP é intensamente metabolizado pelo fígado e é de eliminação renal e biliar. O fármaco deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

É limitada a experiência em pacientes com insuficiência hepática. Se Diltizem® AP tiver que ser administrado a esses pacientes, deve-se tomar cuidado especial no ajuste da dose.

Um tempo de transporte reduzido pelo trato gastrointestinal pode acarretar em tempo insuficiente para a liberação do conteúdo completo do comprimido. Isso pode ocorrer em quadros de diarreia crônica (por exemplo, doença de Crohn e retocolite ulcerativa).

Condução cardíaca

Diltizem® AP prolonga o período refratário do nó AV sem prolongar significativamente o tempo de recuperação do nó sinusal, exceto em pacientes com *Sick Sinus Syndrome* (Síndrome do nó sinusal). Esse efeito pode resultar raramente na diminuição anormal do ritmo cardíaco ou bloqueios AV de 2º ou 3º graus. O uso concomitante de diltiazem com beta-bloqueadores ou digitálicos pode resultar em efeitos somatórios na condução cardíaca. Um paciente com angina de Prinzmetal desenvolveu períodos de assistolia (2 a 5 segundos) após dose única de 60 mg de diltiazem.

Insuficiência cardíaca

Embora diltiazem tenha um efeito inotrópico negativo em preparações isoladas do tecido animal, estudos hemodinâmicos em humanos com função ventricular normal não mostraram redução no índice cardíaco nem efeitos negativos consistentes em sua contratilidade.

A experiência do uso de diltiazem em combinação com beta-bloqueadores em pacientes com insuficiência da função ventricular é limitada, portanto, deve-se ter cautela com o uso dessa combinação.



Hipotensão

Diminuição na pressão arterial associada à terapêutica com diltiazem pode, ocasionalmente, resultar em hipotensão arterial sintomática.

Lesões hepáticas agudas

Foram observadas elevações discretas de transaminases com ou sem elevação concomitante na fosfatase alcalina e bilirrubina. Essas elevações são usualmente transitórias e freqüentemente resolvidas mesmo com a continuidade do tratamento com diltiazem. Em raros casos, porém, foram observadas elevações significativas de enzimas hepáticas como fosfatase alcalina, LDH, TGO, TGP e outros fenômenos compatíveis com lesão hepática aguda.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Uso durante a Gravidez

Os antagonistas do cálcio podem inibir contrações uterinas prematuras. Não existem evidências fortes de que o parto a termo possa ser prolongado. Pode ocorrer risco para hipóxia fetal em mães com hipotensão e perfusão uterina reduzida, devido à redistribuição do fluxo sanguíneo decorrente da vasodilatação periférica. Em estudos em animais, antagonistas do cálcio causaram efeitos embriotóxicos e/ou teratogênicos em muitas espécies, principalmente sob a forma de deformidades esqueléticas distais. Portanto, Diltizem® AP não deve ser utilizado durante a gravidez.

Uso durante a Lactação

Sabe-se que diltiazem também é excretado através do leite humano. Há inclusive trabalhos sugerindo que as concentrações do medicamento no leite podem se aproximar dos níveis séricos. Portanto, quando o uso do diltiazem em pacientes durante a lactação for considerado essencial, deve-se instituir um método alternativo de alimentação para a criança.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia para uso em crianças ainda não foram estabelecidas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A co-administração com nifedipino deve ser evitada. O diltiazem diminui o *clearance* de nifedipino em, pelo menos, 50%. Os *clearances* de digoxina e de teofilina podem diminuir, mas em menor grau. O diltiazem pode aumentar, em pequeno grau, o nível plasmático de digitoxina no estado de equilíbrio.

O diltiazem pode necessitar de ajuste nas doses quando em combinação com os seguintes fármacos: beta-bloqueadores, ciclosporina, cimetidina, imipramina, carbamazepina e midazolam.

Devido ao potencial para efeitos cumulativos, quando diltiazem é utilizado concomitantemente a outros fármacos que afetem a contratilidade e/ou condução cardíaca deve-se fazer monitoramento médico e cuidadosa titulação progressiva da dose.



O diltiazem sofre biotransformação pela função oxidativa do citocromo P-450. A co-administração de diltiazem com outros agentes que seguem a mesma via de biotransformação pode resultar em uma inibição competitiva de seu metabolismo. Ao iniciar ou cessar a administração de diltiazem com outros fármacos com metabolização similar, para a manutenção de níveis terapêuticos séricos adequados, podem ser necessários ajustes na dose desses fármacos.

Quando diltiazem é utilizado concomitantemente a digitálicos ou beta-bloqueadores, possivelmente podem ocorrer efeitos aditivos sobre a condução AV.

O diltiazem aumenta os níveis séricos da digoxina em cerca de 20%.

O diltiazem é compatível com a nitroglicerina sublingual e outras formas de nitratos, no tratamento e na profilaxia dos quadros anginosos.

Ao associar com anti-hipertensivos, é preciso lembrar da hipotensão promovida pelo diltiazem, uma vez que esses efeitos irão se somar.

Pacientes em uso regular de diltiazem devem ser cuidadosamente monitorados devido a uma mudança em efeitos farmacológicos quando for iniciada e descontinuada a terapia com cimetidina. Nesse caso, um ajuste na dose de diltiazem pode ser justificável.

A depressão da contratilidade cardíaca, condutibilidade e automaticidade, tanto quanto a dilatação vascular associada a anestésicos pode ser potencializada por bloqueadores de canais de cálcio.

REAÇÕES ADVERSAS

As principais reações adversas associadas ao bloqueio do influxo de cálcio são: edema de membros inferiores, cefaléia, náusea, tontura, erupções, astenia, bloqueio AV de 1º grau, rubor, bradicardia, constipação, coceira e elevação das transaminases.

Outros efeitos colaterais mais raros são:

Cardiovasculares: piora da angina, bloqueio AV de 2º e 3º graus, arritmia, taquicardia, extra-sístole ventricular, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, palpitações, síncope.

Sistema nervoso: perda de memória, distúrbios da marcha, alucinações, insônia, nervosismo, parestesias, alteração de personalidade, sonolência, zumbidos, tremores, confusão, distúrbios do sono.

Gastrintestinais: perda do apetite, diarreia, alteração do paladar, dispepsia, discretas elevações enzimáticas (LDH, fosfatase alcalina), vômitos, ganho ponderal, hiperplasia gengival, hepatite granulomatosa.

Dermatológicos: petéquias, prurido, fotossensibilidade, urticária, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson.

Outros: visão escurecida, olhos irritados, dispnéia, epistaxe, hiperglicemia, congestão nasal, noctúria, dor osteoarticular, poliúria, distúrbios sexuais, mialgia, angioedema (edema de Quincke).



Alguns casos de elevação da glicemia foram relatados em diabéticos em associação à administração de diltiazem. Alguns casos de ginecomastia foram relatados.

POSOLOGIA

Os comprimidos de Diltizem® AP (cloridrato de diltiazem) não devem ser divididos nem mastigados, devem ser ingeridos inteiros com meio copo d'água pelo menos 15 minutos antes da ingestão de alimentos. A dose deve ser tomada aproximadamente no mesmo horário a cada dia.

Angina pectoris

Uma dose inicial apropriada é 90 mg 2 vezes ao dia. A dose pode ser gradualmente aumentada até uma dose máxima de 360 mg/dia, dividida em 2 administrações. A dose usual é de 240 mg por dia.

Hipertensão

Uma dose inicial apropriada é 90 a 120 mg 2 vezes ao dia. Após 2 semanas, a dose pode ser gradualmente aumentada até uma dose máxima de 360 mg/dia, dividida em 2 administrações. A dose usual é de 240 a 360 mg por dia.

Diltizem® AP tem um efeito aditivo quando empregado com outros agentes anti-hipertensivos. Assim, a dosagem do Diltizem® AP, ou do anti-hipertensivo utilizado concomitantemente, poderá necessitar de ajustes.

O fármaco do comprimido de Diltizem® AP é liberado lentamente através de um compartimento exterior que, em alguns casos, não dissolve devido às condições do trato gastrointestinal de cada paciente. Esse compartimento de Diltizem® AP, quando eliminado vazio com as fezes, não deve ser motivo de preocupação para o paciente, pois o princípio ativo foi absorvido, não implicando em alteração do efeito do medicamento.

O paciente não deve se preocupar se, ocasionalmente, observar este compartimento exterior liberado nas fezes.

SUPERDOSAGEM

No caso de superdosagem aguda, o paciente deve ser observado em uma unidade coronariana. Os sintomas podem incluir hipotensão pronunciada, que pode levar a colapso, e bradicardia sinusal, possivelmente com arritmias e distúrbios de condução atrioventricular. Tratamento apropriado deve ser instituído de acordo com os sintomas. Tratamentos possíveis incluem vasopressores como adrenalina em pacientes com hipotensão profunda e gliconato de cálcio para auxiliar na redução dos efeitos do bloqueio da entrada de cálcio. Administração de atropina e marcapasso cardíaco temporário podem ser necessários.

As doses tóxicas em animais variam conforme a espécie. Não se conhece a dose tóxica para o homem, porém, sabe-se que os níveis sanguíneos acima de 800 ng/mL não foram ligados à toxicidade.



USO EM PACIENTES IDOSOS

Aos pacientes idosos aplicam-se as recomendações acima descritas.



PARTE IV

MS 1.0216.0208

Farmacêutico Responsável: José Francisco Bomfim – CRF-SP nº 7009

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número de lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Produto fabricado e embalado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.
Jandira – SP

Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Monteiro Lobato, 2270
CEP 07190-001 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira.

Fale Pfizer 0800-16-7575

DAP01A