

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 - NOME DO MEDICAMENTO

Diltiem AP 200, 200 mg, cápsulas de libertação prolongada,

2 - COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém uma mistura de grânulos de libertação imediata e de grânulos revestidos de libertação prolongada com a seguinte fórmula:

Substância ativa: Cloridrato de diltiazem (200 mg)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 - FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula de libertação prolongada.

4 - INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Angina pectoris.

Hipertensão arterial.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

Adultos:

Angina pectoris e hipertensão arterial: a dose inicial recomendada é uma cápsula de 200 mg por dia.

Esta dose pode ser aumentada para uma cápsula de 300 mg por dia, em função da resposta terapêutica e da tolerância.

Idosos e doentes com insuficiência renal ou hepática:

Diltiem AP 200 deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal ou hepática. (Ver secção 4.4).

Crianças:

Não foi estabelecida a segurança e eficácia nas crianças. Consequentemente não se recomenda a utilização de diltiazem na população pediátrica.

Modo de administração:

A hora da toma é indiferente, mas deverá ser constante para cada doente e, preferencialmente, antes ou durante a refeição.

A cápsula deve ser deglutida inteira, sem ser aberta nem partida.

4.3 Contraindicações

- Doença do nóculo sinusal, exceto na presença de um pacemaker ventricular funcional.
- Bloqueio aurículo-ventricular do 2º ou 3º grau exceto em doentes portadores de um pacemaker ventricular funcional.
- Bradicardia grave (inferior a 40 batimentos/minuto)
- Insuficiência ventricular esquerda com congestão pulmonar.
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
- Administração concomitante de uma perfusão de dantroleno (Ver secção 4.5).
- Combinação com ivabradina (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve fazer-se uma vigilância cuidada aos doentes com função ventricular esquerda diminuída, bradicardia (risco de exacerbação) ou com bloqueio aurículo-ventricular do 1º grau detetado por eletrocardiograma (risco de exacerbação e exceccionalmente bloqueio completo).

Foram reportados casos de insuficiência renal aguda secundária à diminuição da perfusão renal em doentes com função ventricular esquerda reduzida, bradicardia grave ou hipotensão grave.

É necessário uma monitorização cuidadosa em indivíduos com diabetes mellitus latente ou manifesta devido à possibilidade de aumento da glucose no sangue.

Recomenda-se vigilância especial nestes doentes, uma vez que a terapêutica com diltiazem pode implicar um ajuste no seu controlo.

Antes da administração de uma anestesia geral, o anestesista deve ser informado que o doente está a tomar diltiazem. A depressão da contractilidade cardíaca, condutividade e automatismo, assim como a dilatação vascular associada aos anestésicos podem ser potenciadas pelos bloqueadores dos canais de cálcio.

Poderá observar-se um aumento das concentrações plasmáticas de diltiazem nos indivíduos idosos e nos doentes com insuficiência renal ou hepática. Deve estar particularmente atento às contraindicações e precauções especiais de utilização e fazer-se vigilância cuidada, em particular da frequência cardíaca no início do tratamento.

Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio, como por exemplo o diltiazem podem estar associados a alterações do humor, incluindo depressão (ver secção 4.5 e secção 4.8).

Tal como os demais antagonistas dos canais de cálcio, o diltiazem possui um efeito inibitório da motilidade intestinal. Consequentemente deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de desenvolver uma obstrução intestinal. Os resíduos dos comprimidos das formulações de libertação prolongada de Diltiem podem passar para as fezes do doente; no entanto esta ocorrência não se reveste de relevância clínica.

O uso de diltiazem pode induzir broncoespasmo, incluindo o agravamento da asma, especialmente em doentes com hiper-reatividade brônquica pré-existente. Foram também reportados casos após o aumento da dose. Os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência respiratória durante o tratamento com diltiazem.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Utilização concomitante contraindicada:

- Dantroleno (perfusão): no animal são frequentemente observados casos de fibrilhação ventricular mortal quando da administração concomitante de verapamil e dantroleno. Portanto, a associação de um antagonista do cálcio com dantroleno é potencialmente perigosa.

- O uso concomitante com ivabradina está contra-indicado devido ao efeito adicional de diminuição da frequência cardíaca do diltiazem com a ivabradina (ver secção 4.3).

Utilizações concomitantes que requerem precaução:

- Lítio: risco de aumento da neurotoxicidade induzida pelo lítio.

- Derivados nitrados: aumento do efeito hipotensor e lipotímia (efeitos vasodilatadores aditivos). Em todos os doentes sob tratamento com antagonistas do cálcio, a prescrição de derivados nitrados só deverá ser feita em doses progressivamente crescentes.

- Teofilina: aumento dos níveis circulantes de teofilina.

- Alfa-antagonistas: aumento dos efeitos antihipertensivos.

O tratamento simultâneo com alfa-antagonistas pode provocar ou agravar a hipotensão. A associação do diltiazem com um alfa-antagonista só deverá ser considerada sob estrita monitorização da pressão arterial.

- Amiodarona, digoxina: risco aumentado de bradicardia; impõe-se prudência no caso de associação com diltiazem, particularmente nos indivíduos idosos ou quando da utilização de doses elevadas.

- Beta-bloqueantes: possibilidade de alterações do ritmo (bradicardia acentuada, paragem sinusal), de alterações da condução sino-auricular e aurículo-ventricular e falha cardíaca (efeito sinérgico).

Tal associação só se deve fazer sob cuidada vigilância clínica e monitorização eletrocardiográfica, particularmente no início do tratamento.

Tem sido notificado um aumento do risco de depressão quando o diltiazem é administrado concomitantemente com beta-bloqueantes (ver secção 4.8).

- Outros agentes anti-arrítmicos: devido às propriedades antiarrítmicas do diltiazem, a prescrição concomitante com outros agentes antiarrítmicos não é recomendada devido ao risco de aumento dos efeitos adversos cardíacos por efeito aditivo. Esta associação só deve ser utilizada sob vigilância clínica cuidada e monitorização eletrocardiográfica.

- Carbamazepina: aumento dos níveis circulantes de carbamazepina.

Recomenda-se o doseamento das concentrações plasmáticas de carbamazepina e, se necessário, um ajustamento da dose.

- Rifampicina: risco de diminuição dos níveis plasmáticos de diltiazem após o início do tratamento com a rifampicina. O doente deve ser cuidadosamente monitorizado quando se inicia ou interrompe o tratamento com rifampicina.

- Antagonistas dos recetores histaminérgicos H2 (cimetidina e ranitidina): aumento das concentrações plasmáticas de diltiazem.

Os doentes normalmente sob tratamento com diltiazem devem ser cuidadosamente monitorizados quando iniciam ou param a terapêutica com os antagonistas dos recetores histaminérgicos H2. Pode ser necessário um ajuste da dose diária de diltiazem.

- Ciclosporina: aumento dos níveis circulantes de ciclosporina.

Recomenda-se a redução da dose de ciclosporina, a monitorização da função renal, o doseamento dos níveis circulantes de ciclosporina e ajustamento da dose durante a associação terapêutica e após a sua paragem.

- Fenitoína: quando coadministrado com a fenitoína, o diltiazem pode aumentar a concentração plasmática de fenitoína.

Recomenda-se que a concentração plasmática de fenitoína seja monitorizada.

- Meios de contraste para raio-X: em doentes tratados com diltiazem, pode haver um aumento dos efeitos cardiovasculares de um bólus intravenoso de um meio de contraste iónico para raios-X, como a hipotensão. É necessário um cuidado especial em doentes que recebem concomitantemente diltiazem e meios de contraste para raios-X.

Informações gerais a ter em consideração:

Devido aos potenciais efeitos aditivos, é necessário proceder à titulação da dose de forma cautelosa e cuidada, no caso dos doentes aos quais seja administrado Diltiem concomitante com outros agentes que afetem a contractilidade e/ou a condução cardíacas.

- Antiagregantes plaquetários: num estudo farmadínâmico, o diltiazem demonstrou inibir a agregação plaquetária. Apesar da relevância clínica desta descoberta ser desconhecida, um potencial efeito aditivo deve ser considerado quando diltiazem é utilizado com medicamentos antiagregantes plaquetários.

O diltiazem é metabolizado pelo CYP3A4. Foi documentado um aumento moderado (inferior a 2 vezes) nas concentrações plasmáticas de diltiazem, nos casos de coadministração com um inibidor do CYP3A4 mais forte.

O sumo de toranja pode aumentar a exposição ao diltiazem (1,2 vezes). Os doentes que consomem sumo de toranja devem ser monitorizados para o aumento dos efeitos adversos do diltiazem. O sumo de toranja deve ser evitado se se suspeitar de uma interação.

O diltiazem também é um inibidor da isoforma CYP3A4. A coadministração com outros substratos do CYP3A4 pode resultar num aumento da concentração plasmática de ambos os fármacos coadministrados. A coadministração de diltiazem com um indutor do CYP3A4 pode resultar numa diminuição das concentrações plasmáticas de diltiazem.

Benzodiazepinas (midazolam, triazolam): O diltiazem provoca um aumento significativo das concentrações plasmáticas de midazolam e triazolam e prolonga as suas semividas. Deve ter-se um cuidado particular quando se prescrevem benzodiazepinas de ação curta, metabolizadas pela via do CYP3A4 a doentes a utilizar diltiazem.

Corticosteróides (metilprednisolona): Inibição do metabolismo da metilprednisolona (CYP3A4) e inibição da glicoproteína-p. O doente deve ser monitorizado quando inicia o tratamento com metilprednisolona. Poderá ser necessário efetuar um ajuste da dose de metilprednisolona.

Estatinas: O diltiazem é um inibidor do CYP3A4 que tem demonstrado aumentar significativamente a AUC de algumas estatinas. O risco de miopatia e de rabdomiólise causada por estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 pode ser aumentado com a utilização concomitante de diltiazem. Quando possível, deve utilizar-se concomitantemente com o diltiazem uma estatina que não seja metabolizada pelo CYP3A4, caso contrário torna-se necessário efetuar uma monitorização cuidadosa dos sinais e sintomas de uma potencial toxicidade associada às estatinas.

Cilostazol: Inibição do metabolismo do cilostazol (CYP3A4). Foi demonstrada que a toma de diltiazem aumenta a exposição ao cilostazol e aumenta a sua actividade farmacológica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Diltiem AP em mulheres grávidas. O diltiazem revelou toxicidade reprodutiva em algumas espécies animais (rato, ratinho, coelho). Consequentemente, não se recomenda a administração de diltiazem durante a

gravidez, bem como a mulheres em idade fértil que não utilizem um método contraceptivo eficaz.

Este fármaco é excretado em baixas concentrações no leite materno. Deve-se evitar o aleitamento durante o tratamento com diltiazem. No caso da administração de Diltiem ser considerada do ponto de vista clínico como sendo essencial, deverá ser instituído um método alternativo de alimentação infantil.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Uma vez que Diltiazem pode provocar hipotensão, tonturas e cefaleias, devem-se tomar precauções quando se executam tarefas que requerem vigilância.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis são classificados por classe de sistema de órgãos, de acordo com a classe de frequência utilizada pelo CIOMS, quando aplicável: Muito frequente ($\geq 10\%$); Frequente ($\geq 1\%$ e $< 10\%$); Pouco frequente ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$); Raro ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$); Muito raro ($< 0,01\%$).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sistema nervoso e perturbações do foro psiquiátrico

Frequente: cefaleia, tonturas

Pouco frequente: nervosismo, insónia

Cardiopatias

Frequente: bloqueio aurículo-ventricular, palpitações

Pouco frequente: bradicardia

Bloqueio aurículo-ventricular que poderá ser de primeiro, segundo ou terceiro grau; poderá ocorrer bloqueio do ramo de condução.

Vasculopatias

Frequente: afrontamentos

Pouco frequente: hipotensão ortostática

Doenças gastrointestinais

Frequente: obstipação, dispepsia, dor gástrica, náusea

Pouco frequente: vómitos, diarreia

Raro: boca seca

Afeções hepatobiliares

Pouco frequente: aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, LDH, ALP)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequente: eritema

Raro: urticária

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Muito frequente: edema dos membros inferiores
Frequente: mal estar

EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Os efeitos indesejáveis notificados durante a experiência pós-comercialização são provenientes de notificações espontâneas e, conseqüentemente a frequência destas reações é desconhecida.

Doenças do sangue e do sistema linfático
Trombocitopenia

Doenças do metabolismo e da nutrição
Hiperglicémia

Doenças do sistema nervoso e perturbações do foro psiquiátrico
Alterações de humor (incluindo depressão), síndrome extrapiramidal

Cardiopatias
Bloqueio aurículo-ventricular, insuficiência cardíaca congestiva
Paragem sinusal, paragem cardíaca (assistolia)

Vasculopatias
Vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Broncoespasmo (incluindo agravamento da asma)

Doenças gastrointestinais
Hiperplasia gengival

Afeções hepatobiliares
Hepatite

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Fotossensibilidade (incluindo queratose liquenóide em áreas da pele expostas ao sol), edema angioneurótico, eritema multiforme (incluindo Síndrome de Steven-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), sudação, dermatite exfoliativa, exantema pustular agudo generalizado, eritema descamativo ocasional associado ou não a febre.

Doenças dos órgãos genitais e da mama
Ginecomastia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

O quadro clínico da intoxicação aguda pode incluir uma hipotensão muito marcada, podendo levar ao colapso, lesão renal aguda, bradicardia sinusal com ou sem dissociação isorítmica, paragem sinusal, alterações na condução aurículo-ventricular e paragem cardíaca.

O tratamento, em meio hospitalar, incluirá lavagem gástrica, diurese osmótica. As perturbações da condução podem ser controladas através da utilização de pacemaker temporário.

Tratamentos corretores propostos: perfusão de atropina, vasopressores, agentes inotrópicos, glucagon e gluconato de cálcio.

5 - PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupos Farmacoterapêuticos:

3.2.4 - Aparelho cardiovascular. Antiarrítmicos. Bloqueadores da entrada do cálcio (classe IV).

3.4.3 - Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Bloqueadores da entrada de cálcio.

3.5.1 - Aparelho cardiovascular. Vasodilatadores. Antianginosos.

Código ATC: C08DB01

O diltiazem restringe seletivamente a entrada do cálcio nos canais lentos do cálcio da fibra muscular lisa dos vasos e da fibra muscular do miocárdio através de um mecanismo voltagem-dependente. Através deste mecanismo, o diltiazem reduz a concentração de cálcio intracelular na proximidade das proteínas contrácteis.

No animal

- Propriedades antianginosas: o diltiazem aumenta o fluxo coronário sem induzir qualquer fenómeno vascular de roubo. Atua sobre as pequenas e grandes artérias e também sobre os ramos colaterais. Este efeito vasodilatador, que se exerce moderadamente sobre os territórios arteriais sistêmicos periféricos, observa-se com doses que não são inotrópicas negativas.

Os dois principais metabolitos circulantes ativos (desacetildiltiazem e N-monodesmetildiltiazem) induzem uma vasodilatação coronária correspondente a 10% e 20%, respetivamente, da do cloridrato de diltiazem.

- Propriedades antihipertensoras: reduzindo a entrada do cálcio nas células dos músculos lisos vasculares, o diltiazem diminui o tónus arterial e provoca uma vasodilatação, a qual origina uma diminuição da resistência periférica total.

Nos diferentes modelos animais de hipertensão, em particular no rato espontaneamente hipertenso, o diltiazem reduz a pressão arterial sem taquicardia reflexa. O diltiazem não modifica o débito cardíaco e mantém o fluxo renal.

Além disso, inibe preferencialmente os efeitos vasoconstritores da noradrenalina e angiotensina II. No rato espontaneamente hipertenso, o diltiazem aumenta a diurese e reduz a hipertrofia cardíaca.

Em doses elevadas o diltiazem diminui o desenvolvimento da calcificação arterial no rato.

Os dois principais metabolitos (desacetildiltiazem e N-monodesmetildiltiazem) têm uma atividade farmacológica que é aproximadamente 50% da do diltiazem.

No Homem

- Propriedades antianginosas: o diltiazem aumenta o fluxo coronário por redução da resistência coronária.

Devido à sua ação bradicardizante moderada, demonstrada em frequências cardíacas superiores a 75 batimentos/minuto, e à diminuição da resistência arterial sistêmica, o diltiazem reduz o trabalho cardíaco.

No plano eletrofisiológico o diltiazem provoca, no indivíduo normal, uma bradicardia moderada, ao mesmo tempo que prolonga a condução intranodal, não tendo efeito sobre a condução hisiana e infra-hisiana.

- Propriedades antihipertensoras: ao nível vascular, a ação antagonista do cálcio do diltiazem produz uma vasodilatação arterial moderada e melhora a "compliance" das grandes artérias. Esta vasodilatação bem doseada induz, no indivíduo hipertenso, uma diminuição da pressão arterial devido a uma resistência periférica mais baixa, sem provocar taquicardia reflexa. Ao contrário, tem uma ação bradicardizante a qual é mais pronunciada nas frequências cardíacas elevadas. Os fluxos sanguíneos viscerais, em particular o renal e o coronário, são mantidos ou aumentados.

Observa-se um ligeiro efeito natriurético após administração aguda. Durante tratamento prolongado, o diltiazem não estimula o sistema renina-angiotensina-aldosterona, e não origina retenção hidro-sódica, como se demonstra pela ausência de variação de peso e de modificação na composição hidroelectrolítica do plasma.

A nível cardíaco o diltiazem exerce um efeito vasodilatador coronário, reduzindo a hipertrofia ventricular esquerda no indivíduo hipertenso. O diltiazem tem pouco efeito no débito cardíaco.

O diltiazem reduz o trabalho cardíaco através do seu efeito bradicardizante moderado associado à diminuição da resistência arterial sistémica.

No miocárdio não se observou efeito inotrópico negativo. O diltiazem diminui a frequência cardíaca numa escala moderada e pode exercer um efeito depressor num nódulo sinusal doente. O diltiazem diminui a condução aurículo-ventricular, com risco de bloqueio aurículo-ventricular.

O diltiazem não tem efeito sobre a condução no feixe de His nem ao nível infra-hisiano. O diltiazem não afeta a glicorregulação; não afeta negativamente as lipoproteínas plasmáticas nem o metabolismo lipídico.

Nos critérios de avaliação combinados (morte cardíaca, reenfarte não fatal e isquémia refractária) observou-se uma tendência favorável conjuntamente com uma redução significativa dos eventos cardíacos não fatais (reenfarte associado a isquémia refractária ou à indicação terapêutica de revascularização miocárdica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

- No voluntário são, após administração oral, o diltiazem é bem absorvido (90%).
- A biodisponibilidade da formulação de libertação prolongada de diltiazem comparativamente à formulação de diltiazem de 60 mg é de aproximadamente 80%. A semivida plasmática aparente média é de 8 horas.
- O diltiazem liga-se às proteínas plasmáticas na proporção de 80-85%. Ele é amplamente metabolizado pelo fígado.
- Menos de 5% de diltiazem é excretado inalterado na urina.
- O principal metabolito circulante, o N-monodesmetildiltiazem, representa cerca de 35% da quantidade circulante de diltiazem.
- As concentrações plasmáticas médias observadas nos indivíduos idosos, nos insuficientes renais e nos insuficientes hepáticos são mais elevadas que as do indivíduo jovem.
- A ingestão de alimentos não modifica significativamente a cinética da formulação de diltiazem libertação prolongada; no entanto, quando administrado com os alimentos, observa-se uma maior absorção nas primeiras horas pós-dose.
- O diltiazem e os seus metabolitos são fracamente dialisáveis.
- As formulações de toma única diária mostraram ter perfis farmacocinéticos diferentes pelo que não se recomenda a substituição de uma marca comercial por outra.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade crónica

Nos estudos de toxicidade subaguda e crônica efetuados em cães e ratos destinados a induzir toxicidade, doses elevadas de Diltiem estiveram associadas a danos hepáticos. Em especial nos estudos hepáticos de toxicidade subaguda, doses orais de 125 mg/kg e superiores administradas a ratos revelaram uma associação com alterações histológicas do fígado, que foram reversíveis após a descontinuação do fármaco. Em cães, doses de 20 mg/kg estiveram também associadas a alterações hepáticas, no entanto estas alterações foram reversíveis após a descontinuação da administração da dose.

6 - INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Grânulos:

celulose microcristalina
carmelose

Revestimento:

copolímero de ésteres acrílico e metacrílicos
etilcelulose (E 462)
estearato de magnésio
monoglicéridos di-acetilados

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/alumínio.

Embalagens de 14, 28 e 56 cápsulas duras de libertação prolongada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7 - TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi- Produtos Farmacêuticos, Lda
Empreendimento Lagoas Park - Edifício 7 - 3º piso
2740-244 Porto Salvo

8 - NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4590089 - cápsula de libertação prolongada, 200 mg, blister de 14 comprimidos

N.º de registo: 4590188 - cápsula de libertação prolongada, 200 mg, blister de 28 comprimidos

N.º de registo: 4590287 - cápsula de libertação prolongada, 200 mg, blister de 56 comprimidos

9 - DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de maio de 1997

Data da última renovação: 30 de maio de 2002

10 - DATA DA REVISÃO DO TEXTO