

**Balcor<sup>®</sup>**  
**Balcor<sup>®</sup> SR**

(cloridrato de diltiazem)

Laboratórios Baldacci Ltda.

Comprimidos  
30 mg

Cápsulas de liberação prolongada  
90 mg

120 mg

180 mg

**BALCOR®/ BALCOR® SR**  
**cloridrato de diltiazem**

**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos de 30 mg: embalagem com 30 comprimidos

Cápsula de liberação prolongada de 90 mg, 120 mg e 180 mg: embalagem com 30 cápsulas

**USO ADULTO - VIA ORAL**

**COMPOSIÇÃO**

**BALCOR®** 30 mg: cada comprimido contém 30 mg de cloridrato de diltiazem, equivalente a 27,57 mg de diltiazem.

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

Excipientes: dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose, óleo de ricino hidrogenado e polietilenoglicol 6000.

**BALCOR®SR** 90 mg: cada cápsula contém 90 mg de cloridrato de diltiazem, equivalente a 82,72 mg de diltiazem.

**BALCOR®SR** 120 mg: cada cápsula contém 120 mg de cloridrato de diltiazem, equivalente a 110,29 mg de diltiazem.

**BALCOR®SR** 180 mg: cada cápsula contém 180 mg de cloridrato de diltiazem, equivalente a 165,43 mg de diltiazem.

Excipientes q.s.p ..... 1 cápsula

Excipientes: celulose microcristalina, etilcelulose, hipromelose, polisorbato 80, talco e trietilcitrate.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**BALCOR®** e **BALCOR®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 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%<sup>1</sup>. A eficácia de cloridrato de diltiazem (diltiazem) no tratamento de angina pectoris crônica estável foi avaliada por Glasser et al<sup>3</sup> 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  $\geq 1$  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 (nível 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 administrada ao deitar-se mostrando o maior aumento. Entretanto, a dose matinal de 360 mg 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<sup>2,3</sup>.

#### **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  $< 140$  mm Hg; e 75%, conforme pressão diastólica  $< 90$  mm Hg, após 4 a 8 semanas<sup>1</sup>.

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 al<sup>4</sup>. 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  $< 200$  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  $\geq 240$  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 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  $\geq 360$  mg mostraram reduções médias significantes ( $p < 0,05$ ) da FC em 24 horas<sup>2,4</sup>.

#### *a) Estudo comparativo com anlodipino*

Wright et al.<sup>5</sup> 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, para avaliar a 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 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). 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 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. 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<sup>2,5</sup>.

#### *b) Estudo comparativo com ramipril*

A eficácia de diltiazem foi comparada com ramipril por White et al<sup>6</sup> 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  $\geq 90$  mas  $< 110$  mm Hg durante duas semanas consecutivas do período introdutório de 3-4 semanas com placebo; ao final do período introdutório sua amPAD fosse  $\geq 85$  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 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. 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 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,  $p < 0,0001$  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<sup>2,6</sup>.

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**

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**

BALCOR® e BALCOR®SR são contraindicados 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.

**Este medicamento é contraindicado na gravidez.**

**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.**

## **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.

### **Efeitos 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 disopiramida).

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): pode ocorrer 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 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 H<sub>2</sub>) 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 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 (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.**

BALCOR® 30 mg: comprimido branco a quase branco, circular, biconvexo, liso em ambas as faces.

BALCOR®SR 90 mg: cápsula gelatinosa dura com corpo branco e tampa vinho opaco. Dentro da cápsula há microgrânulos, brancos a levemente amarelados.

BALCOR®SR120 mg: cápsula gelatinosa dura com corpo branco e tampa azul escuro opaco. Dentro da cápsula há microgrânulos, brancos a levemente amarelados.

BALCOR®SR180 mg: cápsula gelatinosa dura com corpo branco e tampa laranja escuro opaco. Dentro da cápsula há microgrânulos, brancos a levemente amarelados.

**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.

### **BALCOR®30 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.

BALCOR® 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.

**BALCOR®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.

**BALCOR®SR 180 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:** 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 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). 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  $\gamma$ -GTP.

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

– Reações incomuns ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ): tontura, cefaleia, bradicardia, bloqueio atrioventricular, rubor facial, constipação, náusea, dor abdominal, desconforto gástrico, erupção cutânea (*rash*) e mal-estar.

– Reações raras ( $\geq 1/10000$  e  $< 1/1000$ ): 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 tóxica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, pustulose exantemática generalizada aguda, reação de fotossensibilidade, ginecomastia, elevação das enzimas hepáticas (AST, ALT, LDH, Al-P,  $\gamma$ -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](http://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.**

## **DIZERES LEGAIS**

M.S. Nº 1.0146.0050

Farm. Resp.: Dr. Roberto Andrade Milan

CRF-SP nº 8.956

## **LABORATÓRIOS BALDACCI LTDA**

Rua Pedro de Toledo, 520 - Vl. Clementino - São Paulo - SP

CNPJ: 61.150.447/0001-31

Indústria Brasileira

**SAC**  
**0800 133 222**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentações relacionadas
29/01/2015	0080550/15-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	05/11/2013	0929587/13-9	142 – SIMILAR – Renovação de Registro de medicamento	12/05/2014	Composição Adequação a bula padrão	VP/ VPS	Cápsulas de liberação prolongada de 90 mg, 120 mg e 180 mg: embalagem com 30 cápsulas
16/04/2015	-	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/04/2015	-	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/04/2015	- Adequação a bula do medicamento referência  - Alteração do item Dizeres Legais	VP/ VPS	Comprimidos de 30 mg: embalagem com 30 comprimidos  Cápsulas de liberação prolongada de 90 mg, 120 mg e 180 mg: embalagem com 30 cápsulas

**Balcor<sup>®</sup> retard**  
(cloridrato de diltiazem)

**Laboratórios Baldacci Ltda.**

**Cápsulas de liberação prolongada**

**300 mg**

**BALCOR® retard 300 mg**  
cloridrato de diltiazem

## APRESENTAÇÕES

Cápsula de liberação prolongada de 300 mg. Embalagem com 30 cápsulas.

## VIA ORAL - USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

**BALCOR® retard 300 mg:** cada cápsula contém 300 mg de cloridrato de diltiazem, correspondentes a 275,75 mg de diltiazem.

Excipientes q.s.p .....1 cápsula

Excipientes: amido, copolímero de ácido metacrílico, corante amarelo de tartrazina nº 5 laca, corante azul brilhante, goma laca, sacarose, talco.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial;

Tratamento da insuficiência coronária, em todas as formas de angina do peito (de repouso, de esforço, de Prinzmetal e mesmo angina pós-infarto agudo do miocárdio).

Tratamento da isquemia silenciosa.

Arritmias supraventriculares e na prevenção de arritmias pós-infarto.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo multicêntrico duplo-cego e randomizado comparado com grupo placebo-controle incluiu 182 pacientes com angina estável e demonstrou que a administração diária de diltiazem 300mg em dose única é eficaz na profilaxia de angina de esforço estável. <sup>1</sup>

Em pacientes com doença sintomática das artérias coronárias, o uso de medicação bloqueadora dos canais de cálcio se mostrou tão eficaz quanto o uso de medicação de ação betabloqueadora no alívio de angina e no prolongamento do tempo de exercício físico em esteira até a referência de angina ou de evidência de isquemia miocárdica por registro eletrocardiográfico. <sup>2</sup>

Estudo multicêntrico randomizado investigador-cego envolvendo 230 portadores de hipertensão arterial sistêmica de grau leve a moderada, divididos em 3 braços comparando o uso diário de 300mg de diltiazem em dose única com o uso de 20 mg de nifedipina, liberação prolongada, e um diurético tiazídico. Após 8 semanas de tratamento, a administração em dose única de diltiazem 300mg foi tão eficaz quanto a nifedipina, como agente anti-hipertensivo sendo que a nifedipina registrou maior taxa de retirada por efeito adverso <sup>3</sup>.

O diltiazem mostra-se eficaz e bem tolerado como primeira opção ou como opção alternativa no tratamento dos portadores de angina, doença isquêmica do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica, arritmias supraventriculares, e com evidente benefício na isquemia do miocárdio induzida pelo esforço. <sup>4</sup>

1. Frances Y, Gagey S, Stalla-Bourdillon A. *Twenty-four hour efficacy of two dose levels of a once daily sustained-release diltiazem formulation in stable angina: a placebo-controlled trial.* The Dildurang Study Group. Br J Clin Pharmacol. 1995 Mar; 39(3):277-82.

2. Rosendorff C. *Calcium antagonists in the treatment of hypertension in patients with ischaemic heart disease.* Expert Opin Pharmacother. 4(9) 2003; 1535-41.

3. Hosie J, Nasar MA, Belgrave GP, Walters EG. *A comparative study of long acting diltiazem (Tildiem LA) with sustained release nifedipine (nifedipine SR) and bendrofluazide in the treatment of mild to moderate hypertension.* Acta Cardiol. 1994; 49(3):251-65.

4. Buckley MM, Grant SM, Goa KL, McTavish D, Sorkin EM. *Diltiazem. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use.* Drugs. 1990. 39(5):757-806,

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

**BALCOR® retard 300 mg** é um medicamento do grupo dos antagonistas do cálcio. Sua ação dá-se nos canais lentos das membranas celulares miocárdicas e da musculatura lisa dos vasos, durante a fase de despolarização, provocando a inibição do influxo de cálcio. Na angina do peito por espasmos coronarianos, seu efeito deve-se à dilatação específica das artérias coronarianas epicárdicas e subendocárdicas.

Proporciona um efeito cardioprotetor, porque possui também uma ação antioxidante indireta que não permite a formação de radicais livres, elementos de potente ação lesiva celular. **BALCOR® retard 300 mg** proporciona aumento da tolerância ao exercício físico na angina de esforço, devido à redução do consumo de oxigênio do miocárdio.

Promove a redução da frequência cardíaca e da tensão arterial sistêmica, face à sobrecarga física submáxima e máxima.

#### Farmacocinética

**BALCOR® retard 300 mg**, comparativamente a outros antagonistas do cálcio, apresenta um início de ação menos brusco, facilitando uma adequação posológica e melhor tolerabilidade geral.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Na doença do nó sinusal, no bloqueio AV de 2º ou 3º graus, exceto em pacientes com marca-passo funcionante.

Na hipotensão arterial (valor sistólico inferior a 80 mmHg). Na bradicardia acentuada (pulso inferior a 55 bpm). É também contraindicado durante a gravidez ou em pacientes com possibilidade de engravidar, no período de lactação e na infância. **BALCOR® retard 300 mg** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a algum componente da formulação.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

#### Gerais

**BALCOR® retard 300mg** é extensivamente metabolizado pelo fígado e excretado pelos rins e na bile. Como algumas novas drogas administradas por períodos prolongados, os parâmetros laboratoriais devem ser monitorados em intervalos regulares. A droga pode ser utilizada com cautela em pacientes com disfunção hepática ou renal. Nos estudos de toxicidade subaguda e crônica em ratos e cães, altas doses de diltiazem foram associadas a danos hepáticos. Em estudos hepáticos subagudos especiais, doses orais acima de 125 mg/kg administradas em ratos, foram associadas à alterações histológicas no fígado que reverteram com a descontinuação. Em cães, doses de 20 mg/kg também foram associadas às alterações hepáticas, no entanto, estas reverteram com a descontinuação.

#### Condução elétrica do estímulo cardíaco

Prolonga o período refratário do Nó AV sem significativo prolongamento do tempo de recuperação do nó sinusal.

Esse efeito poderá resultar, raramente, em frequência cardíaca anormal (particularmente em pacientes com doença do Nó Sinusal), ou bloqueio AV de 2º e 3º graus. O uso concomitante de **BALCOR® retard 300 mg** e betabloqueadores ou digitálicos pode ocasionar efeitos aditivos 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 congestiva

Apesar de **BALCOR® retard 300 mg** ter efeito inotrópico negativo em preparações de tecido animal isolado, os estudos hemodinâmicos no homem com função ventricular normal, não demonstraram uma redução no índice cardíaco nem efeitos negativos consistentes na contratilidade (dp/dt).

Experiências com diltiazem, administrado exclusivamente ou associado a betabloqueadores, em pacientes com função ventricular debilitada, são muito limitadas. Nestes casos o uso do medicamento deve dar-se com cautela.

### **Hipotensão**

O decréscimo da pressão arterial, associado à terapia com diltiazem, pode ocasionalmente resultar em hipotensão sintomática.

### **Danos hepáticos agudos**

Em raros casos, têm-se observado elevação significativa de enzimas, tais como fosfatase alcalina, CPK, LDH, SGPT, e outros sintomas consistentes e danos hepáticos agudos. Após a descontinuação do medicamento, essas reações revertem. A relação desses sintomas com o medicamento é incerta em muitos casos, mas provável em alguns casos.

### **Gravidez e lactação**

Foram desenvolvidos estudos de reprodução em ratos, camundongos e coelhos. A administração de doses cinco a dez vezes maiores que a recomendada diariamente como terapêutica antianginosa resultaram em letalidade embrionária e fetal. Essas doses, em alguns estudos, foram associadas como causa de anormalidades esqueléticas. Em estudos peri e pós-natais, notou-se alguma redução no peso e na proporção de filhotes sobreviventes. Houve um aumento da incidência de natimortos com doses pelo menos 20 vezes maiores que a humana. Não se realizaram estudos bem controlados com mulheres grávidas até o presente, assim sendo, recomenda-se o emprego de **BALCOR® retard** 300 mg, nestes casos, somente se o potencial benefício justificar o potencial risco ao feto. **BALCOR® retard** 300 mg é excretado no leite humano. Um trabalho realizado sugere que a concentração da droga no leite pode aproximar-se aos níveis séricos. Se o uso de **BALCOR® retard** 300 mg for considerado necessário, uma via alternativa de aleitamento deve ser instituída.

### **Uso pediátrico**

A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.

### **PACIENTES IDOSOS**

**BALCOR® retard** 300 mg pode ser usado por pessoas acima de 65 anos de idade, desde que observadas as precauções do produto.

**Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.**

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Estudos farmacológicos indicam que pode haver aditivos prolongando a condução AV, quando o diltiazem é utilizado concomitantemente a betabloqueadores ou digitálicos.

Estudos controlados e não controlados sugerem que essa associação é geralmente bem tolerada. Os dados disponíveis, no entanto, são insuficientes para predizer os efeitos do tratamento, particularmente em pacientes com disfunção ventricular esquerda ou com anormalidades de condução cardíaca. Em voluntários saudáveis, diltiazem tem demonstrado aumento do nível sérico da digoxina em 20%.

### **Uso concomitante com outros antianginosos:**

Nitratos sublinguais: podem ser administrados para a interrupção de ataques anginosos agudos, durante o tratamento com diltiazem.

Nitratos profiláticos: diltiazem pode ser seguro quando administrado com nitratos de curta e longa duração, porém não há estudos controlados para avaliar a eficácia desta combinação.

Betabloqueadores: ver restrições e cuidados a serem considerados.

## **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 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.**

A cápsula de **BALCOR® retard** 300 mg é: cápsula gelatinosa dura, incolor, corpo gravado em vermelho “Balcor Retard” e tampa gravada em vermelho com o logotipo “Baldacci”. Dentro das cápsulas há microgrânulos, brancos a levemente amarelados e verdes.

**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.**

**BALCOR® retard** 300 mg: Recomenda-se 1 cápsula ao dia.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Reações adversas sérias têm sido raras nos estudos desenvolvidos até o momento, porém deve-se reconhecer que pacientes com função ventricular debilitada e com anormalidades de condução cardíaca têm sido excluídos desses estudos.

Testes clínicos controlados com placebo: as ocorrências que em seguida relacionamos, observadas em estudos clínicos, podem ser derivadas da farmacologia de inibição do influxo de cálcio pelo medicamento. Em muitos casos, não se tem estabelecido uma relação entre o medicamento e esses efeitos adversos.

As ocorrências mais comuns são: edema (2,4%), cefaleia (2,1%), náusea (1,9%), tontura (1,5%), erupção (1,3%), astenia (1,2%). Os eventos que passamos a descrever em seguida não excederam a 1%.

### **Cardiovascular**

Angina, arritmia, bloqueio AV (1º grau), bloqueio AV (2º e 3º graus), bradicardia, insuficiência cardíaca congestiva, rubor, hipotensão, palpitações, síncope.

### **Sistema nervoso**

Amnésia, distúrbios da marcha, alucinações, insônia, nervosismo, parestesia, alteração de personalidade, sonolência, zumbido e tremor.

### **Gastrointestinal**

Anorexia, constipação, diarreia, alteração do paladar, dispepsia, elevações ligeiras da fosfatase alcalina, SGOT, SGPT e LDH, vômitos, aumento de peso.

### **Dermatológico**

Petéquias, prurido, fotossensibilidade, urticária.

### **Carcinogênese, mutagênese e fertilidade**

Um estudo de 24 meses com ratos, e outro de 21 meses com camundongos, não demonstraram evidências de carcinogenicidade.

Em testes bacteriológicos, *in vitro*, também não houve resposta mutagênica. Não se observaram efeitos intrínsecos na fertilidade.

### **Outros**

Ambliopia, dispneia, epistaxe, irritação ocular, hipoglicemia, congestão nasal, nictúria, dor osteoarticular, poliúria, dificuldades sexuais. Outros efeitos constatados infreqüentemente na prática clínica com o produto são: alopecia, hiperplasia gengival, eritema multiforme e leucopenia. No entanto, a relação de causa e efeito do produto com esses eventos deve ainda ser estabelecida.

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

#### **10. SUPERDOSE**

Experiências com superdosagem da droga são limitadas. Na eventualidade de superdosagem, recomenda-se adotar as medidas habituais. As seguintes medidas devem ser consideradas:

##### **Bradicardia**

Administrar atropina (0,6 a 1 mg). Não havendo resposta vagal, administrar isoproterenol cautelosamente.

##### **Bloqueio AV de alto grau**

Tratar como para bradicardia. Deve ser tratado com marca-passo cardíaco.

##### **Insuficiência cardíaca**

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

##### **Hipotensão**

Vasopressores (dopamina ou bitartrato de levarterenol). O tratamento e a posologia devem ser determinados em função da gravidade e da situação clínica, definidos pelo médico.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

M.S. N° 1.0146.0050

Farm. Resp.: Dr. Roberto Andrade Milan

CRF-SP n° 8.956



Fabricado por:

Diffucap Chemobrás Química e Farmacêutica Ltda.

Rua Goiás, 1232 - Quintino Bocaiúva, Rio de Janeiro - RJ

Registrado e Embalado por:

**LABORATÓRIOS BALDACCI LTDA**

Rua Pedro de Toledo, 520 - Vl. Clementino - São Paulo - SP

CNPJ: 61.150.447/0001-31

Indústria Brasileira

**SAC**  
0800 133 222

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados da 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
26/11/2013	0991068/13-9	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula RDC 60/12	26/11/2013	0991068/13-9	10458 – MEDICAMENT O NOVO - Inclusão inicial de texto de bula RDC 60/12	26/11/2013	Adequação à RDC 47/09	VP/VPS	300MG CAP AP CT BL AL PLAS INC X 30
29/04/2014	0324900/14-0	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2014	0324900/14-0	10451- MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2014	Alteração da identidade visual da empresa e dizeres legais	VP/VPS	300MG CAP AP CT BL AL PLAS INC X 30
11/09/2014	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2014	-	10451- MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2014	Alteração de dizeres legais da empresa	VP/VPS	300MG CAP AP CT BL AL PLAS INC X 30
16/04/2015	-	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/04/2015	-	10451- MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/04/2015	Alteração de dizeres legais	VP/VPS	300MG CAP AP CT BL AL PLAS INC X 30