

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 fetal 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:
Contraindicações para coadministração (não coadministre com os seguintes medicamentos):
-asunaprevir, cloridrato de dactavir/asunaprevir/cloridrato de beclabuvir: a concentração sanguínea de asunaprevir é aumentada. Transtornos hepatobiliares podem ocorrer e se tornarem graves. Cordil[®] inibe a enzima CYP3A e o metabolismo destes medicamentos é inibido.
-cloridrato de ivabradina: pode ocorrer bradicardia excessiva. Este medicamento inibe a enzima CYP3A4, o metabolismo de ivabradina é inibido e a sua concentração sanguínea é aumentada. O efeito do cloridrato de ivabradina na redução da frequência cardíaca é potencializado.
-mesilato de lomitapida: a concentração sanguínea de mesilato de lomitapida pode aumentar de forma marcante. Este medicamento inibe a enzima CYP3A e o metabolismo da lomitapida é inibido.
Precauções para a coadministração (o diltiazem deve ser administrado com cautela quando coadministrado com os seguintes medicamentos):
-anti-hipertensivos (como derivados do nitrato): os efeitos anti-hipertensivos podem ser intensificados. A pressão arterial deve ser aferida periodicamente para ajuste da dose.
-betabloqueadores (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 sinotrial, principalmente em pacientes com baixo desempenho cardíaco.

A monitoração de frequência cardíaca, pressão arterial e atenção aos sinais clínicos de insuficiência cardíaca são fundamentais.
A frequência cardíaca deve ser monitorada periodicamente, e realizado eletrocardiograma conforme necessário. Caso alguma anomalia seja observada, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.
Foram relatados prolongamento do segmento QT e arritmia ventricular na coadministração de terfenadina com outros agentes antiarrítmicos (fosfato de disopirâmida).
Deve se ter um cuidado maior na tripla administração de diltiazem, digitálicos e betabloqueadores.
-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 digitalica 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 tripla de diltiazem, digitálicos e betabloqueadores.
-agentes antiarrítmicos (amiodrona, mexiletina): a amiodrona aumenta de forma significante 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, amlodipino): 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.
-selselina (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.
-apixabana (agente antitrombótico): os efeitos da apixabana podem ser intensificados. Sintomas clínicos e sinais de sangramento devem ser monitorizados periodicamente. Caso alguma anomalia seja observada, a dose deve ser reduzida ou o uso interrompido.
-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 consequentemente seu efeito.
-estatinas (usadas para tratamento das dislipidemias): aumento das concentrações plasmáticas das estatinas, que por sua vez leva a ocorrências de eventos adversos do tipo mialgia, miopatia e raros casos de rabdomiólise.
-cimetidina (antagonista do receptor H2) e anti-retrovirais 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
CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C).
PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.
Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua 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.
Características Físicas e Organolépticas: Comprimido circular biconvexo sem vinco de cor branca.
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.
Recomenda-se iniciar o tratamento com 30mg, 4 vezes ao dia, antes das 3 principais refeições do dia e ao deitar.
A dose terapêutica satisfatória oscila, em média, de 180mg a 240mg ao dia (60mg, 3 a 4 vezes ao dia). Há pacientes que alcançam benefício máximo já com doses menores: 30mg, 3 a 4 vezes ao dia.
Cordil[®] apresenta a vantagem de um início de ação menos súbito, devido a uma liberação lenta do princípio ativo, encontrado na matriz do comprimido. Em alguns casos, devido às condições do trato gastrointestinal do paciente, esta matriz não absorvível pode ser detectada nas fezes. Isto não implica uma alteração no efeito terapêutico do medicamento, uma vez que o princípio ativo já foi liberado e absorvido.
Idosos: o cloridrato de diltiazem deve ser administrado com especial cautela, iniciando o tratamento com baixas doses enquanto se monitora cuidadosamente as condições do paciente.
Pacientes com insuficiência hepática severa: o cloridrato de diltiazem deve ser administrado com especial cautela em pacientes com insuficiência hepática severa (vide item “Advertências e Precauções”).
Pacientes pediátricos: a segurança de cloridrato de diltiazem em crianças não

foi estabelecida.
9. REAÇÕES ADVERSAS
O diltiazem é geralmente bem tolerado, havendo poucas referências à ocorrência de reações adversas.
O bloqueio AV é um evento adverso incomum, porém grave e que pode ter o risco aumentado pelo uso de terapia concomitante com betabloqueadores. O tratamento com diltiazem deve ser interrompido caso ocorra alguma das seguintes reações:
-bloqueio atrioventricular total ou bradicardia grave (com sintomas de tontura). Pode ser necessária a administração de sulfato de atropina ou isoprenalina, ou ainda instalação de marca-passo cardíaco.
-insuficiência cardíaca congestiva. Pode ser necessária a administração de fármacos cardiotônicos.
-síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), dermatite esfoliativa (eritodermia), pustulose exantemática generalizada aguda (os sintomas são eritema, bolhas, pústulas, prurido, febre, exantema).
-disfunção hepática ou icterícia com aumento da AST (TGO), ALT (TGP) ou γ -GTP.
-Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): hipersensibilidade, anorexia, cefaleia profunda e azia.
-Reações incomuns ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$): tontura, cefaleia, bradicardia, bloqueio atrioventricular, rubor facial, constipação, náusea, dor abdominal, desconforto gástrico, erupção cutânea (rash) e mal-estar.
-Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): palpitação, dispepsia, boca seca, prurido, urticária, sede, edema periférico, hipotensão, sonolência, insônia, parada sinusal, dor torácica, dormência nas ponturas, astenia, icterícia, erupção eritematosa multiforme, fezes amolecidas, diarreia.
-Reações com frequência desconhecida: sintomas tipo Parkinson, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio sinotrial, hipertrofia gengival, função hepática anormal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, pustulose exantemática generalizada aguda, reação de fotossensibilidade, ginecomastia, elevação das enzimas hepáticas (AST, ALT, LDH, ALP, γ -GTP), arritmia, insuficiência renal aguda (elevação de ureia e creatinina), assístolia, parestesia, tremor, polúria, acidúria, vômitos, aumento de peso, petéquias, hipertrofia hepática, diminuição da contagem de plaquetas e leucócitos, dormência.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

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 potência 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 vasotiva (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) ou noradrenalina) 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 1.0370.0254
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A.
CNPJ - 17.159.229/0001-76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA
CEP 75132-140 - Anápolis - GO
Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/03/2021.