



DILACORON[®] **cloridrato de verapamil**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DILACORON[®] **cloridrato de verapamil**

Formas Farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) comprimido revestido 80 mg: embalagem com 30 comprimidos (Lista nº N041) – Via oral.

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) comprimido revestido retard 120 mg: embalagem com 20 comprimidos (Lista nº M087) – Via oral.

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) comprimido revestido retard 240 mg: embalagem com 30 comprimidos (Lista nº N046) – Via oral.

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

Composição:

Cada comprimido revestido de DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) 80 mg contém:

cloridrato de verapamil..... 80 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, hidrogeno fosfato de cálcio dihidratado, hipromelose, laurilsulfato de sódio, polietilenoglicol 6000, talco, dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido retard de DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) 120 mg contém:

cloridrato de verapamil..... 120 mg

Excipientes: alginato de sódio, celulose microcristalina, estearato de magnésio, Cera (E Hoechst), hipromelose, polietilenoglicol 400 e 6000, povidona, talco, dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido retard de DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) 240 mg contém:

cloridrato de verapamil..... 240 mg

Excipientes: alginato de sódio, celulose microcristalina, estearato de magnésio, Cera (E Hoechst), hipromelose, polietilenoglicol 400 e 6000, povidona, talco, dióxido de titânio e laca verde E 132/104.



II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. Como este medicamento funciona?

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) contém como substância ativa o cloridrato de verapamil, que bloqueia o fluxo de cálcio para dentro da célula do músculo do coração e das artérias (bloqueador do canal lento ou antagonista de íons cálcio).

O bloqueio dos canais de cálcio do músculo das artérias melhora a quantidade de oxigênio oferecida ao músculo do coração. Com mais oxigênio, o músculo do coração consegue relaxar melhor e trabalhar melhor. Esse relaxamento muscular também acontece nos músculos das paredes dos vasos sanguíneos, onde o sangue vai poder circular mais facilmente (diminui a resistência vascular), diminuindo, assim, a pressão alta.

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) também atua na normalização da frequência cardíaca.

O tempo médio estimado para o início da ação farmacológica no organismo é de uma a duas horas após a administração oral.

2. Por que este medicamento foi indicado?

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) oral (comprimido para ser tomado pela boca) está indicado em:

- Falta de oxigênio (isquemia) para o músculo do coração:** sem dor no peito; com dor no peito (angina) após esforço; dor no peito (angina) no repouso.
- Hipertensão arterial (pressão alta) leve e moderada:** DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) tem a vantagem de poder ser usado em pacientes com pressão alta e que também tenham asma (bronquite), diabetes, depressão, impotência sexual, doença em vasos cerebrais, varizes, doença em coronárias, colesterol alto, ácido úrico alto e pode ser usado por idosos. Diminui a pressão nas crises de pressão alta.
- Previne as arritmias com batimento cardíaco rápido** (taquicardias supraventriculares; "flutter" ou fibrilação atrial).

3. Quando não devo usar este medicamento?

Contraindicações:



DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) é contraindicado a pessoas com hipersensibilidade ao cloridrato de verapamil ou aos outros componentes da fórmula do medicamento.

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) é contra-indicado em casos de:

- choque cardigênico;
- infarto agudo do miocárdio com complicações;
- bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau (exceto em pacientes com marca-passo ventricular artificial em funcionamento);
- síndrome do nódulo sinusal (exceto em pacientes com marca-passo artificial em funcionamento);
- insuficiência cardíaca congestiva;
- flutter ou fibrilação atrial associada a um desvio do trato (doenças como Wolff-Parkinson-White e síndrome de Lown-Ganong-Levine).

Advertências e Precauções:

Usar com cautela nos seguintes casos:

- bloqueio AV de primeiro grau;
- hipotensão (pressão baixa);
- bradicardia (batimentos cardíacos lentos);
- insuficiência hepática grave;
- doenças nas quais a transmissão neuromuscular é afetada (Miastenia grave, Síndrome de Lambert-Eaton, Distrofia muscular de Duchenne avançada).

A medicação deve ser administrada exclusivamente pela via que consta em bula, sob o risco de danos de eficácia terapêutica.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Uso em idosos: as doses de DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) devem ser estudadas caso a caso pelo médico, pois pacientes idosos apresentam uma resposta maior ao verapamil.

Uso pediátrico: deve-se ter bastante cautela ao administrar cloridrato de verapamil a este grupo de pacientes.

Uso na gravidez: não há dados adequados do uso de cloridrato de verapamil durante a gravidez. Portanto, só se deve usar cloridrato de verapamil quando for absolutamente necessário. O cloridrato de verapamil pode atravessar a placenta, podendo ser medido no cordão umbilical.

-Lactante: o cloridrato de verapamil é excretado no leite humano. Dados limitados para administração oral tem mostrado que a dose relativa infantil do verapamil é baixa (0,1 – 1% da dose oral da mãe) e que o uso de verapamil pode ser compatível com a amamentação. Devido ao potencial



de sérias reações adversas em lactentes, o verapamil deve ser usado durante a lactação somente se for essencial para bem-estar da mãe.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco: C

Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas: o cloridrato de verapamil pode afetar a habilidade de reagir a ponto de prejudicar a habilidade de dirigir um veículo, de operar maquinaria ou trabalhar sob circunstâncias perigosas.

Uso em pacientes com função hepática alterada: o verapamil deve ser usado com cuidado em pacientes com função do fígado alterada. Nestes casos deve-se ajustar muito cuidadosamente a dose e começar com doses menores.

Interações medicamentosas, alimentares e com testes laboratoriais:

Caso esteja usando alguma das substâncias a seguir, informe seu médico antes de iniciar o tratamento com DILACORON[®] (cloridrato de verapamil). Ele dará a melhor orientação sobre como proceder:

Prazosina, terazosina, flecainida, quinidina, teofilina, carbamazepina, imipramina, gliburida, claritromicina, eritromicina, rifampicina, telitromicina, doxorrubicina, fenobarbital, buspirona, midazolam, metoprolol, propanolol, digoxina, digoxina, cimetidina, ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus, atorvastatina, lovastatina, sinvastatina, almotriptan, sulfinpirazona, suco de grapefruit, erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Informe seu médico quanto ao uso de antiarrítmicos (quinidina, procainamida), beta-bloqueadores (metoprolol, propanolol), anti-hipertensivos (furosemida, hidroclorotiazida, nifedipina), diuréticos, vasodilatadores (hidralazina, cinarizina, flunarizina), agentes antivirais anti-HIV (ritonavir, lopinavir), lítio, bloqueadores neuromusculares (gentamicina, tobramicina), ácido acetilsalicílico, álcool, estatinas. Estas substâncias, quando utilizadas juntamente com DILACORON[®] (cloridrato de verapamil), podem causar algumas alterações.

Não é recomendado o uso de DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) em combinação com colchicina, suco de grapefruit (toranja, pomelo) e erva de São João (*Hypericum perforatum*).



Foram observados nos testes laboratoriais a elevação das enzimas hepáticas e elevação dos níveis de prolactina.

A presença de alimento no tubo digestivo não altera a ação do medicamento.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

4. Como devo usar este medicamento?

Características físicas do produto

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) comprimido revestido 80 mg: comprimido redondo, achatado, sulcado, branco acinzentado, com inscrição 80 mg.

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) comprimido revestido retard 120 mg: comprimido branco, redondo, achatado.

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) comprimido revestido retard 240 mg: comprimido verde claro, oblongo, face superior sulcada.

Posologia

As doses de DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) devem ser estudadas caso a caso pelo médico de acordo com a gravidade da doença, e tomados, de preferência, com a alimentação ou logo após.

Os comprimidos devem ser engolidos com um pouco de água, sem serem mastigados.

A experiência clínica mostra que a dose média para todas as indicações varia de 240 mg a 360 mg por dia. A dose máxima diária não deve passar 480 mg para tratamentos longos, apesar de que uma dose maior que esta pode ser usada para tratamentos curtos.

Não existe limite de tempo de tratamento.



DILACORON® (cloridrato de verapamil) não deve ser interrompido subitamente para tratamentos longos, sendo recomendada uma diminuição gradual de dose.

Em pacientes com problemas no fígado deve-se fazer um ajuste da dose, com doses menores no início do tratamento.

O que devo fazer se esquecer de tomar uma dose do medicamento?

Se você esqueceu de tomar o medicamento, tome uma dose assim que se lembrar. Se estiver perto da hora de tomar a próxima dose, você deve simplesmente, tomar o próximo comprimido no horário usual. Não dobrar a próxima dose para repor o comprimido que esqueceu de tomar no horário certo.

Adultos e adolescentes com peso maior que 50 kg:

Falta de oxigênio no músculo do coração, taquicardias (coração acelerado) supraventriculares, flutter e fibrilação atrial:

Formas de liberação imediata: 120 mg a 480 mg divididos em 3 ou 4 doses.
Formas de liberação retardada: 120 mg a 480 mg divididos em 1 ou 2 doses.

Hipertensão:

Formas de liberação imediata: 120 mg a 480 mg divididos em 3 doses.
Formas de liberação retardada: 120 mg a 480 mg divididos em 1 ou 2 doses.

Crianças (somente para distúrbios do ritmo cardíaco):

Formas de liberação imediata:

Até 6 anos: 80 mg a 120 mg divididos em 2 a 3 doses.

De 6 a 14 anos: 80 mg a 360 mg divididos em 2 a 4 doses.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

5. Quais os males que este medicamento pode causar?



As seguintes reações adversas foram relatadas:

- bloqueio do coração (atrioventricular);
- bradicardia sinusal (batimentos muito lentos);
- parada sinusal;
- inchaço no corpo;
- taquicardia (batimentos muito rápidos), palpitações;
- hipotensão (pressão baixa);
- dor de cabeça;
- tontura, vertigem; zumbido no ouvido;
- dormências, formigamentos;
- tremor;
- sonolência; fadiga
- náusea, vômito, constipação, íleo paralítico, hiperplasia gengival, dor abdominal e desconforto abdominal;
- aumento do tamanho das mamas, disfunção erétil (impotência) , saída de leite pela mama;
- hipersensibilidade; coceira; urticária;
- fraqueza muscular, dor nos músculos, dor nas articulações e cansaço;
- angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupção cutânea maculopapular e calvície;
- aumento das enzimas hepáticas e aumento da prolactina sanguínea;
- Insuficiência cardíaca.

Informe ao profissional de saúde o aparecimento de reações indesejáveis.

6. O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

A superdosagem de DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) pode causar hipotensão (pressão baixa), bradicardia (coração bate muito devagar), hiperglicemia (aumento na quantidade de açúcar disponível para o corpo), esturpor e acidose metabólica. Casos fatais ocorreram em consequência de superdosagem.

Todos os casos de superdosagem devem ser tratados como se fossem graves, e os pacientes devem ser mantidos em observação por até 48 horas, sob cuidados médicos em hospital (principalmente se a superdosagem tiver sido com a forma Retard do medicamento). Em caso de superdosagem, deve-se procurar um hospital imediatamente.



Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure atendimento médico o mais rápido possível e leve a embalagem do medicamento, se possível.

7. Onde e como devo guardar este medicamento?

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) deve ser mantido na embalagem original e conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) comprimido revestido 80 mg, e DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) comprimido revestido retard 240 mg: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 42 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) comprimido revestido retard 120 mg: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso ocorra alguma mudança no aspecto do medicamento, consulte o médico ou farmacêutico.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) contém como princípio ativo o cloridrato de verapamil, que é um inibidor do influxo de íons cálcio (bloqueador de canais lentos ou antagonista do íon cálcio).

O cloridrato de verapamil é um pó quase branco, cristalino, praticamente sem odor, com um sabor amargo. É solúvel em água, facilmente solúvel em clorofórmio, pouco solúvel em álcool e praticamente insolúvel em éter.

Farmacodinâmica



O cloridrato de verapamil bloqueia o influxo transmembrana de cálcio para células musculares cardíacas e vasculares. Reduz a exigência de oxigênio do miocárdio diretamente através da intervenção em processos metabólicos consumidores de energia no músculo cardíaco, e indiretamente por redução da pós-carga.

O bloqueio dos canais de cálcio do músculo liso das artérias coronarianas aumenta a perfusão miocárdica, mesmo em tecidos pós-estenose, e relaxa espasmos coronarianos.

A ação anti-hipertensiva do cloridrato de verapamil está baseada na redução da resistência periférica, sem efeito rebote na frequência cardíaca. A pressão arterial normal não é afetada de modo considerável. DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) possui efeito antiarrítmico bem definido, particularmente na presença de arritmias supraventriculares. O cloridrato de verapamil atrasa a condução no nó atrioventricular. O resultado, dependendo do tipo de arritmia, é a restauração do ritmo sinusal e/ou normalização da frequência ventricular. Frequências cardíacas normais não são afetadas ou sofrem pequena redução.

Farmacocinética

Absorção: 90% da dose de cloridrato de verapamil são rapidamente absorvidos pelo intestino delgado. A disponibilidade sistêmica média do composto inalterado depois de uma única dose é de 22%, devido a uma extensa metabolização hepática de primeira passagem. A biodisponibilidade é aproximadamente duas vezes mais alta com administrações repetidas.

Distribuição: os níveis plasmáticos de pico do cloridrato do verapamil são alcançados uma a duas horas após a administração do comprimido revestido (exceto comprimido revestido retard). A meia-vida de eliminação é de 3 a 7 horas. Cloridrato de verapamil é transportado no sangue ligado às proteínas plasmáticas (90%). É metabolizado no fígado através do citocromo P450.

Metabolização: o cloridrato de verapamil é extensamente metabolizado. Um grande número de metabólitos é produzido em humanos (doze já foram identificados). Destes metabólitos, somente norverapamil tem algum efeito farmacológico considerável (aproximadamente 20% do efeito produzido pelo composto original), que foi observado em estudos com cachorros.

Eliminação: o cloridrato de verapamil e seus metabólitos são eliminados principalmente por via renal. Somente 3 a 4% são eliminados sob a forma inalterada. Cerca de 50% da dose é eliminada via renal em 24 horas e 70% em cinco dias. Até 16% da dose é eliminada nas fezes. Estudos comparativos realizados com pessoas saudáveis e pacientes com



disfunção renal no estágio final revelaram que a farmacocinética do cloridrato de verapamil não sofre alteração com a presença de disfunção renal. A meia-vida do cloridrato de verapamil é prolongada em pacientes com insuficiência hepática devido à diminuição da depuração e elevado volume de distribuição.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo clínico fase IV que envolveu 4247 pacientes randomizados para placebo ou verapamil 240 mg houve normalização da pressão arterial diastólica (< 90 mmHg) em 90% dos pacientes com hipertensão leve, 77% dos pacientes com hipertensão moderada e 61% com hipertensão severa com boa tolerabilidade¹.

Estudo duplo-cego de 6 semanas com 28 pacientes hipertensos estágios I-II foram randomizados para verapamil 160 mg 3x/dia ou nifedipina 20 mg 2x/dia.

Verapamil reduziu PAD media significativamente mais que nifedipina, com efeitos colaterais mais incidentes no grupo nifedipina que no grupo verapamil. Em conclusão, verapamil tem uma eficácia antihipertensiva superior à nifedipina².

Evidências de vários estudos suportam que verapamil é um antihipertensivo eficaz e bem tolerado para o tratamento de hipertensão leve a moderada e equivalente a outros agentes como beta-bloqueadores, diuréticos e inibidores da enzima de conversão (iECA), sem apresentar os efeitos colaterais mais incidentes destas medicações³.

O efeito antianginoso de verapamil 120 mg 3x/dia ao longo de 1 ano de tratamento foi avaliado em 11 pacientes com angina esforço induzida. A tolerância do teste de esforço em bicicleta foi de 531.8 +/- 123.0 Kg/min no grupo placebo e 763.6 +/-124.7 Kg/min no grupo verapamil (p< 0.001), demonstrando a eficácia antianginosa do medicamento. Os benefícios no tratamento a curto prazo são sustentados mesmo após 1 ano de tratamento⁴.

Outro estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado avaliou a redução da frequência de episódios anginosos, o consumo de nitroglicerina e a tolerância ao esforço em 26 pacientes com angina estável em uso de verapamil 480 mg/dia. Houve redução de 5.6 +/- 7.3 para 2.2 +/- 3.9 episódios de angina por semana (p < 0.001) e redução no consumo de nitroglicerina de 3.4 +/- 4.9 para 1.2 +/- 2.5 comprimidos por semana (p < 0.05) no grupo verapamil comparado com placebo.

O tempo de esforço aumentou de 6.4 +/- 2.1 minutos e foi observado menos episódios de infradesnívelamento de segmento ST no pico do



esforço ($p < 0.05$), sugerindo uma favorável redistribuição do fluxo sanguíneo coronário para zona isquêmica⁵.

Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado avaliou durante 4 meses a efetividade e segurança de verapamil em 11 pacientes com episódios frequentes de taquicardia paroxística supraventricular (TPSV). Os episódios de TPSV diminuíram significativamente no grupo verapamil em relação ao placebo ($p < 0.05$), demonstrando que verapamil oral é seguro e efetivo no tratamento a longo prazo de pacientes com taquicardia paroxística supraventricular⁶.

Referências Bibliográficas:

1) Efficacy and safety of verapamil SR 240 mg in essential hypertension: results of a multicentric phase IV study.

Speders S, Sosna J, Schumacher A et al; J. Cardiovasc. Pharmacol. 1989; 13 suppl 4: S47-9.

2) Verapamil compared with nifedipine in the treatment of essential hypertension.

Midtbo K, Hals O, Van der Meer J; Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1982, vol. 4, no. Suppl. 3, p. S363-S368.

3) Verapamil. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension.

McTavish D, Sorkin E; Drugs, 1989, vol. 38, no. 1, p. 19-76.

4) Long-term persistence of antianginal effect of oral verapamil in chronic stable angina.

Zanolla L, Trevi GP, et al; J Cardiovasc Pharmacol; May 1984, vol. 6(3): 423-8.

5) Treatment of stable angina of effort with verapamil: a double-blind, placebo-controlled randomized crossover study.

Brodsky SJ, Cutler SS, et al; Circulation, Sep 1982, vol. 66 (3): 569-74.

6) Oral verapamil for paroxysmal supraventricular tachycardia: a long-term, double-blind randomized trial

Mauritson DR, Winniford MD et al; Ann Intern Med. 1982 Apr;96(4):409-12.

3. INDICAÇÕES

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) está indicado em:



1. Isquemia miocárdica:

- a) isquemia silenciosa;
- b) angina crônica estável (clássica angina de esforço);
- c) angina de repouso: angina vasoespástica (variante de Prinzmetal) e angina instável.

2. Hipertensão arterial leve e moderada:

Para tratamento da hipertensão arterial leve e moderada, em monoterapia, DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) tem a vantagem de poder ser usado em pacientes nos quais outros medicamentos estão contraindicados ou não são bem tolerados, tais como nos portadores de asma, diabetes mellitus, depressão, transtornos da função sexual, vasculopatia cerebral ou periférica, doença coronariana, hiperlipidemias, hiperuricemia e senilidade. Atua na redução dos níveis pressóricos na crise hipertensiva e na hipertensão refratária.

3. Profilaxia das taquicardias supraventriculares paroxísticas:

- a) conversão rápida para o ritmo sinusal das taquicardias supraventriculares paroxísticas, incluindo aquelas associadas a feixes anômalos (Síndromes de Wolff-Parkinson-White e Lown-Ganong-Levine). Quando possível, manobras vagais devem ser tentadas antes da administração de medicações;
- b) controle temporário da resposta ventricular rápida no "flutter" ou fibrilação atrial, exceto quando associado com feixes anômalos (Síndromes de Wolff-Parkinson-White ou Lown-Ganong-Levine).

4. CONTRAINDICAÇÕES

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) é contra-indicado em casos de:

- choque cardiogênico;
- infarto agudo do miocárdio com complicações;
- bloqueio AV de segundo ou terceiro grau (exceto em pacientes com marca-passo ventricular artificial em funcionamento);
- síndrome do nódulo sinusal (exceto em pacientes com marca-passo ventricular artificial em funcionamento);
- insuficiência cardíaca congestiva;
- flutter ou fibrilação atrial associada ao desvio de trato (ou seja; síndrome de Wolff-Parkinson-White e Lown-Ganong-Levine);
- hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.

Não há contraindicações relativas a faixas etárias.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO



DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) deve ser mantido na embalagem original e conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

As doses de DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) devem ser individualizadas por titulação e administradas de preferência com a alimentação.

Os comprimidos devem ser deglutidos com um pouco de água, sem serem mastigados.

6. POSOLOGIA

As doses de DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) devem ser individualizadas de acordo com a gravidade da doença e administradas de preferência com a alimentação ou logo após. Os comprimidos devem ser deglutidos com um pouco de água, sem serem mastigados.

A experiência clínica mostra que a dose média para todas as indicações varia de 240 mg a 360 mg. A dose máxima diária não deve exceder 480 mg para tratamentos longos, apesar de que uma dose superior a esta pode ser usada para tratamentos curtos.

Não existe limitação de duração do tratamento.

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) não deve ser descontinuado abruptamente em tratamentos longos, sendo recomendada uma redução gradual de dose.

Em pacientes com disfunção hepática, o metabolismo da droga pode ser retardado ou diminuído dependendo da gravidade da lesão do fígado, podendo potencializar ou prolongar os efeitos do DILACORON[®] (cloridrato de verapamil). Portanto, um ajuste de dose faz-se necessário em pacientes com disfunção hepática, com doses reduzidas para início do tratamento.

Se você esqueceu de tomar o medicamento, tome uma dose assim que se lembrar. Se estiver perto da hora de tomar a próxima dose, você deve simplesmente, tomar o próximo comprimido no horário usual. Não dobrar a próxima dose para repor o comprimido que esqueceu de tomar no horário certo.

Adultos e adolescentes com peso maior que 50 kg:

Isquemia miocárdica, taquicardias supraventriculares paroxísticas e flutter e fibrilação atrial:

Formas de liberação imediata: 120 mg a 480 mg divididos em 3 ou 4 doses.

Formas de liberação retardada: 120 mg a 480 mg divididos em 1 ou 2 doses.

Hipertensão:



Formas de liberação imediata: 120 mg a 480 mg divididos em 3 doses.
Formas de liberação retardada: 120 mg a 480 mg divididos em 1 ou 2 doses.

Crianças (somente para distúrbios do ritmo cardíaco):

Formas de liberação imediata:
Até 6 anos: 80 mg a 120 mg divididos em 2 a 3 doses.
De 6 a 14 anos: 80 mg a 360 mg divididos em 2 a 4 doses.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. ADVERTÊNCIAS

Usar com cautela nos seguintes casos:

- bloqueio AV de primeiro grau;
- hipotensão;
- bradicardia;
- insuficiência hepática grave;
- doenças nas quais a transmissão neuromuscular é afetada (Miastenia grave, Síndrome de Lambert-Eaton, Distrofia muscular de Duchenne avançada).

A medicação deve ser administrada exclusivamente pela via que consta em bula, sob o risco de danos de eficácia terapêutica.

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos: as doses de DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) devem ser individualizadas, pois pacientes idosos apresentam uma resposta acentuada ao verapamil.

Uso pediátrico: deve-se ter bastante cautela ao administrar cloridrato de verapamil a este grupo de pacientes.

Uso na gravidez: não há dados adequados do uso de cloridrato de verapamil durante a gravidez. Portanto, só se deve administrar cloridrato de verapamil quando existir uma indicação absolutamente necessária.



O cloridrato de verapamil atravessa a barreira placentária e pode ser medido no cordão umbilical.

Lactante: o cloridrato de verapamil é excretado no leite humano. Dados limitados para administração oral tem mostrado que a dose relativa infantil do verapamil é baixa (0,1 – 1% da dose oral da mãe) e que o uso de verapamil pode ser compatível com a amamentação. Mas devido ao potencial de sérias reações adversas em lactentes, o verapamil deve ser usado durante a lactação somente se for essencial para bem-estar da mãe.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco: C

Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas: dependendo da resposta individual, o cloridrato do verapamil pode afetar a habilidade de reagir a ponto de prejudicar a habilidade de dirigir um veículo, de operar maquinaria ou trabalhar sob circunstâncias perigosas. Isso se aplica, principalmente, quando se inicia o tratamento, quando a dose é aumentada, quando há migração de outra terapia medicamentosa ou quando álcool é consumido concomitantemente.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos metabólicos *in vitro* indicam que o verapamil é metabolizado pelo citocromo P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C18. Verapamil mostrou ser um inibidor das enzimas CYP3A4 e P-glicoproteínas (P-gp). Interações clinicamente significantes foram relatadas com os inibidores de CYP3A4, com elevação de níveis plasmáticos do verapamil, enquanto os indutores de CYP3A4 causaram redução dos níveis plasmáticos do verapamil. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto a interações medicamentosas.

A tabela a seguir fornece uma lista de possíveis interações medicamentosas por motivos farmacocinéticos:

Possíveis interações medicamentosas associadas ao verapamil

Fármaco concomitante	Efeito potencial	Comentário
Alfa Bloqueadores		



prazosina	Aumenta a C_{max} da prazosina (~40%), sem efeito na meia-vida	Segue adiante informação adicional
terazosina	Aumenta AUC (~24%) e C_{max} (~25%) da terazosina	
Antiarrítmicos		
flecainida	Efeito mínimo sobre o clearance plasmático da flecainida (<~10%); nenhum efeito sobre a depuração plasmática do verapamil	Segue adiante informação adicional
quinidina	Diminui depuração da quinidina oral (~35%)	
Antiasmáticos		
teofilina	Diminui CL oral e sistêmico em cerca de 20%	a redução do CL foi menor nos tabagistas (~11%)
Anticonvulsivantes		
carbamazepina	Aumenta AUC da carbamazepina (~46%) em pacientes com epilepsia parcial refratária	Segue adiante informação adicional
Antidepressivo		
imipramina	Aumenta AUC da imipramina (~15%)	Nenhum efeito no nível do metabólito ativo, desipramina
Antidiabéticos		
gliburida	Aumenta C_{max} (~28%), AUC (~26%) da gliburida	
Antiinfeciosos		
claritromicina	Possível aumento nos níveis de verapamil	
eritromicina	Possível aumento dos níveis de verapamil	
rifampicina	Diminui AUC (~97%), C_{max} (~94%) e biodisponibilidade oral	Segue adiante informação adicional



	(~92%) do verapamil	
telitromicina	Possível aumento dos níveis de verapamil	
Antineoplásicos		
doxorrubicina	Aumenta AUC (89%) e C_{max} . (61%) da doxorrubicina com a administração oral de verapamil	Em pacientes com carcinoma pulmonar de células pequenas
Barbitúricos		
fenobarbital	Aumenta clearance do verapamil oral (~5 vezes)	
Benzodiazepínicos e outros ansiolíticos		
bupiriona	Aumenta AUC e C_{max} . da bupiriona em 3-4 vezes	
midazolam	Aumenta AUC (~3 vezes) e C_{max} . (~2 vezes) do midazolam	
Beta-bloqueadores		
metoprolol	Aumenta AUC (~32.5%) e C_{max} . (~41%) do metoprolol em pacientes com angina	Segue adiante informação adicional
propranolol	Aumenta AUC (65%) e C_{max} . (94%) de propranolol em pacientes com angina	
Glicosídeos Cardíacos		
digitoxina	Diminui depuração total (~27%) e depuração extra-renal (~29%) da digitoxina	
digoxina	Indivíduos saudáveis: aumenta C_{max} . da digoxina em ~45-53%, aumenta C_{ss} da digoxina em ~42%, e aumenta AUC da digoxina em ~52%	

Antagonista de Receptor H2



cimetidina	Aumenta AUC de R- (25%) e S-(40%) verapamil, com correspondente diminuição do clearance de R- e S-verapamil	
Imunológicos		
ciclosporina	Aumenta AUC, C_{ss} , C_{max} de ciclosporina em ~45%	
everolimus	Possível aumento do nível de everolimus	
sirolimus	Possível aumento do nível de sirolimus	
tacrolimus	Possível aumento do nível de tacrolimus	
Agentes redutores de lípidos		
atorvastatina	Possível aumento dos níveis de atorvastatina Aumenta AUC (~42,8%) de verapamil	Segue adiante informação adicional
lovastatina	Possível aumento dos níveis de lovastatina	
sinvastatina	Aumenta AUC (2.6 vezes), C_{max} (4.6 vezes) de sinvastatina	
Agonistas do receptor de serotonina		
almotriptan	Aumenta AUC (~20%) e C_{max} (~24%) de almotriptan	
Uricosúricos		
sulfipirazona	Aumenta clearance do verapamil oral (~3 vezes) e diminui biodisponibilidade (~60%)	Segue adiante informação adicional
Outros		
suco de grapefruit	Aumenta AUC de R- (~49%) e S- (~37%) verapamil Aumenta C_{max} de R-	meia vida de eliminação e depuração renal não afetados.



	(~75%) e S-(~51%) verapamil	
erva de São João (Hypericum perforatum)	Diminui AUC de R- (~78%) e S-(~80%) verapamil, com correspondente redução da C _{max}	

Outras interações medicamentosas e informações adicionais:

Antiarrítmicos, beta-betabloqueadores: potencialização mútua dos efeitos cardiovasculares (bloqueio AV de alto grau, queda mais acentuada da frequência cardíaca, indução de insuficiência cardíaca e hipotensão exacerbada).

Anti-hipertensivos, diuréticos, vasodilatadores: potencialização do efeito hipotensor.

Prazosina, terazosina: efeito hipotensor aditivo.

Agentes antivirais anti-HIV: devido ao potencial inibitório metabólico de alguns dos agentes antivirais anti-HIV, tais como o ritonavir, as concentrações plasmáticas do verapamil podem aumentar. Deve-se ter cuidado ou a dose do verapamil deve ser diminuída.

Quinidina: hipotensão. Edema pulmonar pode ocorrer em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Carbamazepina: aumento nos níveis de carbamazepina. Podem ocorrer efeitos colaterais relativos a carbamazepina, como diplopia, cefaléia, ataxia ou tontura.

Lítio: neurotoxicidade por lítio aumentada.

Rifampicina: o efeito hipotensor do verapamil pode ser reduzido.

Colchicina: colchicina é um substrato tanto para a CYP3A quanto para o transportador de efluxo, P-glicoproteína (P-gp). O verapamil é um inibidor da CYP3A e P-gp. Quando verapamil e colchicina são administrados concomitantemente, a inibição da P-gp e/ou CYP3A pelo verapamil pode levar a um aumento na exposição à colchicina. O uso concomitante não é recomendável.

Sulfinpirazona: o efeito hipotensor do verapamil pode ser reduzido.



Bloqueadores neuromusculares: o efeito dos bloqueadores neuromusculares pode ser aumentado.

Ácido acetilsalicílico: tendência a sangramento aumentada.

Etanol (álcool): elevação dos níveis plasmáticos do etanol.

Exames laboratoriais: aumento das enzimas hepáticas e aumento da prolactina sanguínea.

Inibidor da HMG Co-A Redutase (“estatinas”): o tratamento com inibidores da HMG Co-A redutase (por exemplo, sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina) em pacientes que estão fazendo uso de verapamil deve ser iniciado na menor dose possível e ser aumentada gradualmente. Se o verapamil for administrado a pacientes que já fazem uso de um inibidor de HMG Co-A redutase (por exemplo, sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina), deve-se considerar uma redução na dose da estatina e reajustar a dose de acordo com as concentrações de colesterol no sangue.

Fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina não são metabolizadas por CYP3A4; portanto, a probabilidade de interagirem com o verapamil é menor.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Seguem as reações adversas que foram relatadas com verapamil durante a vigilância pós-comercialização ou durante estudos clínicos fase IV, listados abaixo por sistema do organismo:

Sistemas	Evento Adverso
Sistema imunológico:	Hipersensibilidade
Sistema nervoso	cefaléia, tontura, parestesia, tremor, e desordem extrapiramidal
Alterações do ouvido e do labirinto:	vertigem tinido
Sistema vascular:	hipotensão, flushing
Alterações cardíacas:	bloqueio atrioventricular (primeiro, segundo e terceiro grau), bradicardia sinusal, parada sinusal, edema periférico, taquicardia, palpitações; insuficiência cardíaca
Sistema gastrointestinal:	náusea, vômito, constipação, íleo paralítico, hiperplasia gengival, dor



	abdominal e desconforto abdominal
Sistema tegumentar:	angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupção cutânea maculopapular, alopecia, urticária, púrpura e prurido
Sistema músculo-esquelético:	fraqueza muscular, mialgia e artralgia
Sistema urogenital e mamas:	ginecomastia, disfunção erétil e galactorréia
Condições gerais:	fadiga

Houve um único relato pós-comercialização de paralisia (tetraparesia) associada ao uso concomitante de verapamil e colchicina. A causa desta paralisia provavelmente foi causada pela colchicina que cruzou a barreira hematoencefálica devido à inibição da CYP3A4 e P-gp pelo verapamil. O uso concomitante de verapamil e colchicina não é recomendado.

As notificações voluntárias das reações adversas por parte dos profissionais de saúde, contribuem para a avaliação permanente da relação benefício/risco, para a melhoria da prática terapêutica racional e principalmente instruem alterações futuras necessárias no produto.

Caso o paciente apresente reação adversa ao medicamento entre em contato com o nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC: 0800 7031050).

11. SUPERDOSAGEM

A superdosagem com verapamil pode causar hipotensão, bradicardia até bloqueio AV de alto grau e parada sinusal, hiperglicemia, estupor e acidose metabólica. Fatalidades já ocorreram como resultado de superdosagem.

Tratamento

O tratamento de uma superdosagem de verapamil deve ser principalmente de suporte, embora a administração parenteral de cálcio, um estimulante beta-adrenérgico e irrigação gastrointestinal tenham sido utilizados como tratamento da superdosagem. Devido ao potencial de absorção prolongada da forma de liberação retardada, os pacientes podem necessitar de observação e hospitalização por até 48 horas. O cloridrato de verapamil não pode ser removido por hemodiálise.

12. ARMAZENAGEM

DILACORON (cloridrato de verapamil) deve ser mantido na embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e da umidade.



DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) comprimido revestido 80 mg, e DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) comprimido revestido retard 240 mg: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 42 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) comprimido revestido retard 120 mg: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

IV) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0267

Farm. Resp.: Fabio Bussinger da Silva CRF-RJ nº 9277

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 2400 – Rio de Janeiro-RJ

CNPJ: 56.998.701/0012-79

INDUSTRIA BRASILEIRA

Fabricado sob licença de Abbott GmbH & Co. KG – Ludwigshafen – Alemanha

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº de lote, data de fabricação e validade: vide blister e cartucho.

ABBOTT CENTER
Central Interativa
0800 7031050
www.abbottbrasil.com.br