

Dilacoron

Cloridrato de Verapamila

Formas farmacêuticas e apresentações - DILACORON

Comprimidos Revestidos:

Dilacoron 80mg - Embalagem com 30 comprimidos revestidos sulcados.

Dilacoron 120mg AP - Embalagem com 20 comprimidos revestidos.

Dilacoron 240mg Retard - Embalagem com 10 ou 30 comprimidos.

Solução Injetável:

Solução Injetável - Embalagem com 5 ampolas de 2ml

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição - DILACORON

A forma oral de liberação normal contém 80mg de cloridrato de verapamila (**Dilacoron** 80 mg).

A forma oral de liberação gradativa contém 120 mg de cloridrato de verapamila (**Dilacoron** AP).

A forma Retard, desenvolvida para uma cinética de liberação e níveis plasmáticos de 24h, contém 240 mg de cloridrato de verapamila (**Dilacoron** Retard).

A forma injetável contém 5mg de cloridrato de verapamila em 2ml de solução fisiológica.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE:

Conservar os comprimidos em lugar fresco, ao abrigo da luz e umidade, e a solução injetável em lugar fresco, ao abrigo da luz.

O prazo de validade é 42 meses para os comprimidos e de 60 meses para solução injetável, a contar da data de sua fabricação.

NÃO USE MEDICAMENTOS COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Assim como qualquer medicamento, **Dilacoron** só deve ser usado durante o primeiro trimestre de gravidez, sob orientação e cuidados médicos.

A ocorrência de gestação durante o uso do medicamento deve ser comunicado imediatamente ao médico.

O uso do produto durante a amamentação deve ser feito somente sob orientação e cuidados médicos.

O produto deve ser usado de acordo com orientação dada pelo médico e somente ele poderá recomendar a sua interrupção.

No caso de surgirem reações desagradáveis, tais como: cansaço, vertigem, cefaléia, fraqueza, náusea, constipação, palpitações, falta de ar, tosse e retenção urinária, o médico deve ser imediatamente comunicado.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Pacientes com distúrbios hepáticos e/ou renais devem comunicar o fato ao médico.

Não se deve ingerir bebidas alcoólicas durante o uso de **Dilacoron**.

NÃO TOME REMÉDIOS SEM CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Dilacoron contém como princípio ativo o cloridrato de verapamila, um derivado sintético da papaverina, protótipo de um grupo de compostos que apresentam a propriedade comum de inibir seletivamente o fluxo dos íons cálcio para célula, através da membrana.

O Cloridrato de verapamila é o cloridrato de isopropil - (N-metil-N-homoveratril) - aminopropil-3, 4 - dimetoxifenil - acetonitrilo.

Está bem estabelecido que o processo de contração em toda célula muscular é desencadeado pela elevação da concentração de cálcio intracelular. O cálcio desencadeia o mecanismo de

deslocamento dos filamentos de actina e miosina, ao liberar os sítios ativos da actina, permitindo que as extremidades de miosina se fixem e iniciem o deslocamento.

Em níveis terapêuticos do cloridrato de verapamila inibe ao transporte transmembrana dos íons cálcio através de "canais lentos" ou "canais de cálcio", diminuindo, assim, o cálcio intracelular disponível para iniciar o processo de contração muscular e modificando os fenômenos elétricos a nível da membrana celular. O cloridrato de verapamila exerce sua ação bloqueante dos "canais lentos", fixando-se a face interna da membrana e, por isso, necessita entrar na célula para exercer seu efeito.

Basta uma molécula de verapamila para interagir com o sítio receptor.

Clinicamente, a ação bloqueante dos canais lentos exercida pelo cloridrato de verapamila é especificada para dois tipos de músculos, o músculo liso vascular e as fibras musculares do sistema cardíaco de condução.

O cloridrato de verapamila bloqueia os canais de cálcio do músculo liso arterial. O cloridrato de verapamila bloqueia os canais de cálcio em alguns locais específicos do sistema cardíaco de condução (principalmente o nó AV) diminuindo a transmissão dos estímulos ectópicos do átrio para o ventrículo e controlando a frequência cardíaca. Por suas ações combinadas, vascular e cardíaca, a vasodilatação induzida por cloridrato de verapamila não se acompanha de taquicardia reflexa, como habitualmente ocorre com outros vasodilatadores. Devido a estas ações na insuficiência coronária aguda e crônica (angina de peito), **Dilacoron** por via oral reduz o consumo de nitratos, o número de crises anginosas, normaliza as alterações do segmento ST e aumenta a tolerância do esforço físico.

No tratamento de hipertensão, **Dilacoron** por via oral, assim como outros vasodilatadores anti-hipertensivos, reduz a resistência vascular periférica, com a vantagem de não induzir efeito reflexo taquicardizante e manter o débito cardíaco inalterado. Nesse sentido corresponde a administração conjunta de betabloqueador e vasodilatador anti-hipertensivo. **Dilacoron** mantém ou aumenta a função renal, aumenta o fluxo plasmático, o filtrado glomerular, o fluxo urinário e a excreção de sódio. Quando associados a diuréticos diminui a perda de potássio.

A redução pressórica é gradativa e não acompanhada de hipotensão ortostática.

Adicionalmente, **Dilacoron** por via oral restaura a reatividade vascular fisiológica ao exercício.

Nas arritmias taquicárdicas, **Dilacoron** por via oral promove a manutenção do ritmo sinusal e faz a profilaxia de crises da maioria dos pacientes com taquicardia paroxística supraventricular. Produz reversão e/ou redução da frequência ventricular em pacientes com fibrilação e "flutter" atrial e reduz ou elimina a extrasístolia,

especialmente em arritmias da insuficiência coronariana e da Doença de Chagas, neste caso quando usado em doses mais elevadas.

Como profilaxia de arritmias após o infarto, **Dilacoron** por via oral evita o surgimento de arritmias em pacientes com antecedente de infarto, reduz a sua incidência após o infarto recente e oferece um efeito miocardioprotetor, quando não acompanhado de hipotensão ou bradicardia.

Sob a forma injetável, em poucos minutos promove a reversão ao ritmo sinusal da grande maioria (acima de 90%) dos casos de Taquicardia Paroxística Supraventricular, a reversão ao ritmo sinusal e/ou normalização da frequência ventricular em pacientes com fibrilação auricular aguda e crônica, bem como do "Flutter" atrial. **Dilacoron** injetável suprime focos ectópicos, especialmente supraventriculares. Durante a anestesia com halotano (com ou sem emprego de adrenalina) faz a profilaxia e tratamento de extrasístolias, especialmente ventriculares.

Nas crises hipertensivas, **Dilacoron** injetável em poucos minutos produz queda da pressão sangüínea sistólica e diastólica da ordem de 20 a 30% sem atingir níveis de hipotensão, especialmente naqueles pacientes com complicações hipertensivas como encefalopatia hipertensiva, epistaxes, aneurisma dissecante da aorta, toxemia gravídica, etc.

Na hipertensão grave acelerada, **Dilacoron** injetável, quando aplicado em sessões sucessivas durante 1 a 2 semanas, reduz os níveis pressóricos, promovendo a readaptação dos barorreceptores, tornando, assim, o paciente mais responsivo a terapêutica oral.

Indicações - DILACORON

Dilacoron oral está indicado em:

1. Isquemia miocárdica
a. isquemia silenciosa;

- b.angina crônica estável(clássica angina de esforço);
- c.angina de repouso
 - angina vasospástica(variante de Prinzmetal)
 - angina instável("in crescendo","pré-infarto")

2.Hipertensão arterial leve e moderada

Para tratamento da hipertensão arterial leve e moderada, em monoterapia, **Dilacoron** tem a vantagem de poder ser usado em pacientes onde outras medicações estão contra-indicadas ou não são bem toleradas, tais como nos portadores de asma, diabetes mellitus, depressão, transtornos da função sexual, vasculopatia cerebral ou periférica, doença coronariana, hiperlipidemias, hiperuricemia e senilidade.

3.Profilaxia das taquicardias supraventriculares paroxísticas

Dilacoron injetável está indicado para as taquicardias supraventriculares paroxística e crise hipertensiva:

a.conversão rápida para o ritmo sinusal das taquicardias supraventriculares paroxísticas incluindo aquelas associadas a feixes anômalos (Síndrome de Wolff-Parkinson-White e Lown-Ganong-Levine).

b.controle temporário da resposta ventricular rápida no "flutter" ou fibrilação atrial, exceto quando associados com feixes anômalos (Síndrome de Wolff-Parkinson-White e Lown-Ganong-Levine).

c.redução dos níveis pressóricos na crise hipertensiva e na refratária.

Contra-indicações - DILACORON

hipotensão severa(exceto quando por crise de arritmia);

choque cardiogênico;

insuficiência ventricular esquerda;

bloqueio AV de segundo e terceiro graus;

síndrome do nódulo sinusal;

insuficiência cardíaca congestiva;

bradicardia acentuada(abaixo de 50 b.p.m.);

flutter ou fibrilação atrial associada a feixe anômalo (Wolff-Parkinson-White e Lown-Ganong-Levine);

hipersensibilidade ao cloridrato de verapamila;

administração simultânea de betabloqueadores por via intravenosa.

Precauções - DILACORON

Uso Pediátrico:

Deve-se ter bastante cautela ao administrar cloridrato de verapamila.

Estudos controlados com verapamila em pacientes pediátricos ainda não foram realizados, mas experiências com administração endovenosa em mais de 250 pacientes, metade abaixo de 12 meses de idade e cerca de 25% de recém-nascidos, indicam que os resultados do tratamento são similares aos observados em adultos. Entretanto, graves efeitos colaterais tem ocorrido, principalmente com a administração endovenosa em neonatos.

Uso na gravidez:

Estudos de reprodução realizados em coelhos e ratos com cloridrato de verapamila oral em doses de 1,5 (15 mg/kg/dia) e 6 (60 mg/kg/dia) vezes a dose oral diária do homem, respectivamente, não revelaram evidência de teratogenicidade. Entretanto, como nem sempre os estudos realizados em animais predizem a resposta para o homem, o uso de verapamila durante a gravidez deve ser bem avaliado quanto a relação risco-benefício. Cloridrato de verapamila atravessa a barreira placentária e pode ser detectado no sangue da veia umbilical durante o parto.

Uso na lactação:

O cloridrato de verapamila também é excretado no leite materno. Devido a possível

ocorrência de reações adversas em lactentes, deve-se interromper a lactação durante o tratamento de **Dilacoron**.

Outros:

Deve-se evitar a ingestão de bebidas alcoólicas durante o uso de **Dilacoron**.

Em pacientes com função hepática limitada, o efeito do cloridrato de verapamila, dependendo da gravidade do caso, se intensifica e se prolonga devido ao metabolismo retardado do fármaco.

Por conseguinte, nestes casos se deve ajustar muito cuidadosa a dosificação e começar com doses menores.

Administração intravenosa:

Administração intravenosa somente deve ser praticada pelo médico.

Aconselha-se especial precaução em: bloqueio AV de I grau, bradicardia < 50 batidas/min.; hipotensão < 90 mmHg, sistolia e taquicardias

ventriculares (complexo QRS > 0,12 seg.). Em pacientes com distrofia muscular progressivas há observado depois da administração de verapamila por via intravenosa um caso de parada respiratório por falha da função muscular.

Na insuficiência coronária aguda a administração intravenosa só deve ser realizada observando cuidadosamente a indicação (exclusão de infarto do miocárdio) e baixo estrito do paciente.

Durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre e durante a lactação, só deve administrar-se cloridrato de verapamila quando existir uma indicação absolutamente necessária.

Interações medicamentosas - DILACORON

Digitálicos: o uso de cloridrato de verapamila em pacientes digitalizados é bem tolerado se a dose de digoxina é adequadamente ajustada. O tratamento crônico com verapamila aumenta 50% a 75% os níveis séricos de digoxina durante a primeira semana de terapia, podendo resultar em intoxicação digitálica. Desta forma, ao iniciar-se o tratamento com cloridrato de verapamila em pacientes sob tratamento com digital é recomendável reduzir os digitálicos a metade, restabelecendo a dose inicial em 1-2 semanas, caso haja necessidade para o êxito terapêutico.

Betabloqueadores: a combinação de cloridrato de verapamila com betabloqueadores foi usada terapêuticamente em pacientes com angina estável que não respondiam a nenhuma medicação isoladamente. Cloridrato de verapamila e propranolol administrados conjuntamente propiciaram um a melhora mais significativa na tolerância ao exercício que qualquer das drogas isoladamente. Entretanto, recomenda-se cautela no uso combinado do cloridrato de verapamila e betabloqueadores em pacientes com comprometimento da função ventricular esquerda ou em pacientes com disfunção do nóculo sinusal ou bloqueio AV instável.

O cloridrato de verapamila EV não deve ser usado em pacientes sob tratamento com betabloqueadores.

Deve-se evitar a administração intravenosa de betabloqueadores durante o tratamento com **Dilacoron** 240 mg comprimidos revestidos.

Agentes anti-hipertensivos: o cloridrato de verapamila administrado concomitantemente com agentes anti-hipertensivos orais (ex.: vasodilatadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, diuréticos e betabloqueadores) terá um efeito aditivo na redução da pressão arterial, devendo neste caso haver uma monitoração do paciente. Segundo um estudo realizado, a administração concomitante de cloridrato de verapamila e prazosin resultou em queda brusca da pressão sanguínea.

Disopiramida: até que sejam obtidos dados sobre possíveis interações entre verapamila e fosfato de disopiramida, não se deve administrar disopiramida entre 48 horas antes e 24 horas após a administração de verapamila.

Quinidina: em pequeno número de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (HSS), uso concomitante de verapamila e quinidina resultou em significativa hipotensão. Até que maiores dados sejam obtidos, a terapia combinada de verapamila e quinidina em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica deve ser evitada.

Os efeitos eletrofisiológicos da quinidina e do cloridrato de verapamila sobre a condução AV foram estudados em 8 pacientes. O cloridrato de verapamila neutralizou significativamente

os efeitos da quinidina sobre a condução AV. Houve um relato de aumento de níveis de quinidina durante a terapia com verapamila.

Nitratos: nenhuma interação indesejável tem sido atribuída a combinação do cloridrato de verapamila com nitratos de curta e longa ação. O perfil farmacológico de ambas as drogas e a experiência clínica sugerem interações benéficas, reduzindo a frequência das crises e o consumo de nitratos.

Cimetidina: dois estudos clínicos demonstraram que não há interação significativa do cloridrato de verapamila com a cimetidina.

Um terceiro estudo demonstrou que a cimetidina reduziu clearance da verapamila e aumentou sua meia-vida de eliminação.

Ciclosporina: o tratamento concomitante com verapamila aumenta a faixa circulante da ciclosporina.

Fenitoína e Fenobarbital: redução do nível plasmático e do efeito de verapamila.

Lítio: a terapia com verapamila pode resultar em um decréscimo dos níveis séricos do lítio nos pacientes que recebem tratamento crônico. Um ajuste da dose de lítio oral pode ser necessário.

Carbamazepina: o tratamento concomitante com verapamila pode aumentar as concentrações de carbamazepina.

Rifampicina: o uso concomitante de rifampicina pode reduzir acentuadamente a biodisponibilidade oral da verapamila.

Teofilina: o uso concomitante com verapamila aumenta os níveis plasmáticos de teofilina.

Agentes Anestésicos: dados clínicos e estudos em animais sugerem que a verapamila pode potencializar a atividade de agentes bloqueadores neuromusculares e anestésicos inalatórios.

Soluções Alcalinas: verapamila sob a forma de solução injetável é incompatível com soluções alcalinas (ex.: solução de bicarbonato), já que pode efetuar-se uma precipitação da base de verapamila.

Reações adversas - DILACORON

O cloridrato de verapamila é geralmente bem tolerado. Seus efeitos secundários são relativamente raros e são geralmente extensão de sua atividade farmacológica. Uma recente revisão da literatura mundial relata cerca de 8% de pacientes com efeitos secundários, entretanto apenas 1% necessita interromper o tratamento.

As seguintes reações adversas foram relatadas:

Cardiovascular: hipotensão, edema periférico, bloqueio AV de II e III graus, bradicardia, insuficiência cardíaca congestiva.

Sistema nervoso central: tonteira, cefaléia, fadiga, nervosismo e parestesias.

Gastrointestinal: constipação e náusea.

Em casos muito raros foi observado em pacientes idosos sob tratamento prolongado, o aparecimento de ginecomastia, a qual tem sido reversível em todos os casos depois da suspensão do medicamento. Existe relatos de aumento do nível de prolactina.

Posologia - DILACORON

Uso adulto:

Oral: As doses de **Dilacoron** devem ser individualizadas e administradas de preferência com a alimentação e deglutidas com um pouco de água, sem serem mastigadas.

A dose inicial usualmente recomendada para adultos é de 240 mg, divididas em 2 ou 3 tomadas na dependência da apresentação escolhida, aumentando-se a dose diariamente. A dose diária total para a maioria dos pacientes encontra-se na faixa de 320 a 480 mg/ dia. Para pacientes que apresentam uma resposta acentuada a verapamila (idosos, pessoas debilitadas, de baixo peso e estatura, etc.), uma dose diária inicial de 120 mg pode ser usada. A apresentação em comprimidos sulcados (80 mg) permite o fracionamento quando necessário.

Em geral, o efeito máximo das doses administradas torna-se aparente durante as primeiras 24 a 48 horas de terapia, mas deve-se observar que nesse período, a meia-vida da

verapamila aumenta, podendo, portanto, retardar a resposta terapêutica.

Solução injetável:

Em todas as suas indicações recomenda-se o uso inicial de 5 mg por via intravenosa lenta (aproximadamente 2 minutos). Se após 5 a 10 minutos não houver resposta terapêutica adequada pode-se administrar nova dose de 5 mg sob controle eletrocardiográfico.

Nos casos graves, como crises hipertensivas, após infarto ou em arritmias recorrentes, recomenda-se aplicação gota a gota de 25 mg de **Dilacoron** injetável diluídos em 150 ou 250 ml de solução glicosada, até uma dose de 100 mg/dia, em média. A velocidade de administração estará na dependência da resposta terapêutica, dados eletrocardiográficos e pressóricos. A administração de **Dilacoron** injetável deve ser reduzida ou suspensa quando houver gradativo alargamento do espaço PR, aparecimento de bloqueio AV, bradicardia ou queda pressórica abaixo dos níveis normais.

Em caso de acidente com hipotensão acentuada e bloqueio AV de alto grau, é necessário aplicar por via intravenosa substâncias simpaticomiméticas (como isoproterenol ou orciprenalina) ou parassimpaticolíticas (como atropina) ou, na falta destes, gluconato de cálcio ou similar. Não se recomenda a aplicação de **Dilacoron** injetável sem controle pressórico e eletrocardiográfico. Infusões diárias de 25 a 100 mg em geral são bem toleradas, respeitando-se as contra-indicações.

Uso pediátrico

Recém-nascidos: 0,75 - 1 mg (=0,3 - 0,4 ml)

Lactentes: 0,75 - 2 mg (=0,3 - 0,8 ml)

De 1 a 5 anos: 2 - 3 mg (=0,8 - 1,2 ml)

De 5 a 14 anos: 2,5 - 5 mg (=1 - 2 ml)

Em recém-nascidos e lactentes no caso de apresentar-se sintomas de insuficiência cardíaca dependente de uma taquicardia (esgotamento energético do miocárdio) é necessário efetuar uma digitalização antes da administração por via intravenosa.

Recomenda-se interromper a administração por via intravenosa lenta no momento do início do efeito. Caso seja necessário, a dose poderá ser repetida após 5 a 10 minutos, sempre com observação e controle eletrocardiográfico do paciente.

Superdosagem - DILACORON

Em caso de superdosagem devem ser tomadas medidas de suporte, tais como estimulação beta-adrenérgica ou administração de solução parenteral de cálcio. Tais medidas podem aumentar o fluxo do íon cálcio através dos canais lentos, e tem sido utilizadas no tratamento da superdosagem com a verapamila. No caso de ocorrerem reações hipotensivas de significância clínica ou bloqueio AV de alto grau permanente, devem ser utilizados agentes vasopressores ou marca-passo cardíaco, respectivamente. Em caso de assistolia devem ser tomadas medidas usuais incluindo ressuscitação cardiopulmonar.

Contra medidas em casos de efeitos secundários cardiovasculares agudos:

Medidas usuais de terapia intensiva.

Antídoto específico: Cálcio [ex. 10 - 20 ml em uma solução intravenosa de gluconato de cálcio a 10% (2,25 - 4,5 mmol), caso necessário, repetir as doses ou como infusão gota a gota (ex. 5 mmol/hora)]. Medidas adicionais eventualmente necessárias.

Em bloqueio AV de II e III graus, bradicardia sinusal, assistolia: atropina, isoprenalina, orciprenalina ou tratamento com marcapassos.

Em hipotensão: dopamina, dobutamina, noradrenalina.

Se todavia se observarem sintomas de insuficiência miocárdica: dopamina, dobutamina e, caso necessário, repetir a injeção de cálcio, eventualmente amiodarona em combinação com isoproterenol.