



## MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### **DILACORON<sup>®</sup>** **cloridrato de verapamil**

#### **APRESENTAÇÃO**

DILACORON<sup>®</sup> (cloridrato de verapamil) comprimido revestido de 80 mg: embalagem com 30 comprimidos

#### **VIA ORAL**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de DILACORON<sup>®</sup> 80 mg contém:

cloridrato de verapamil..... 80 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, hipromelose, laurilsulfato de sódio, macrogol, talco, dióxido de titânio.

### II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### **1. INDICAÇÕES**

DILACORON<sup>®</sup> (cloridrato de verapamil) é indicado para adultos, crianças e adolescentes no tratamento de:

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<sup>®</sup> 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 de condução acessórios (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 nas Síndromes de Wolff-Parkinson-White ou Lown-Ganong-Levine.



## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo clínico fase IV que envolveu 4247 pacientes com hipertensão leve, moderada ou grave, teve como objetivo estudar a eficácia anti-hipertensiva e a tolerabilidade do cloridrato de verapamil. De acordo com o estudo, a monoterapia com cloridrato de verapamil normalizou a pressão arterial diastólica ( $\leq 90$  mm Hg) em 90% dos pacientes com hipertensão leve, 70% com hipertensão moderada e 61% com hipertensão grave. A tolerabilidade cardíaca e extracardíaca com o cloridrato de verapamil foi boa e a média da frequência cardíaca foi levemente reduzida e nenhum dos pacientes desenvolveu bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau.<sup>1</sup>

Estudo duplo-cego de 6 semanas, 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 anti-hipertensiva superior à nifedipina<sup>2</sup>.

Evidências de vários estudos suportam que verapamil é um anti-hipertensivo eficaz e bem tolerado para o tratamento de hipertensão leve a moderada e equivalente a outros agentes como betabloqueadores, diuréticos e inibidores da enzima de conversão (iECA), sem apresentar os efeitos colaterais mais incidentes destas medicações<sup>3</sup>.

O efeito antianginoso de verapamil 120 mg 3x/dia ao longo de 1 ano de tratamento foi avaliado em 11 pacientes com angina de 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 tratamento<sup>4</sup>.

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 foram observados menos episódios de infradesnivelamento de segmento ST no pico do esforço ( $p < 0,05$ ), sugerindo uma favorável redistribuição do fluxo sanguíneo coronário para zona isquêmica<sup>5</sup>.

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 à longo prazo de pacientes com taquicardia paroxística supraventricular<sup>6</sup>.

### Referências Bibliográficas

1) Speders S, Sosna J, Schumacher A, et al. "Efficacy and safety of verapamil SR 240 mg in essential hypertension: results of a multicentric phase IV study": J. Cardiovasc. Pharmacol. 1989; 13 suppl 4: S47-9.



- 2) Midtbo K, Hals O, Van der Meer J; et al. "Verapamil compared with nifedipine in the treatment of essential hypertension": Journal of Cardiovascular Pharmacology. 1982, vol.4, suppl. 3, p.S363-S368.
- 3) McTavish D, Sorkin E; et al. "Verapamil. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension": Drugs. 1989, vol.38, no.1, p. 19-76.
- 4) Zanolli L, Trevi GP, et al. "Long-term persistence of antianginal effect of oral verapamil in chronic stable angina". J Cardiovasc Pharmacol. 1984, vol. 6(3): 423-8.
- 5) Brodsky SJ, Cutler SS, et al. "Treatment of stable angina of effort with verapamil: a double-blind, placebo-controlled randomized crossover study". Circulation. 1982, vol. 66 (3): 569-74.
- 6) Mauritsen DR, Winniford MD et al. "Oral verapamil for paroxysmal supraventricular tachycardia: a long-term, double-blind randomized trial". Ann Intern Med. 1982; 96(4):409-12.

### Estudos pré-clínicos

Estudos de reprodução foram conduzidos em coelhos e ratos através de administração oral de doses até 1,5 (15 mg/Kg/dia) e 6 (60 mg/Kg/dia) vezes a dose oral diária em humanos, respectivamente, e não foi evidenciada teratogenicidade. Nos ratos, entretanto, o múltiplo da dose humana foi embriocida, e retardou o desenvolvimento e crescimento fetal. Provavelmente por causa dos efeitos adversos maternos refletidos em perda de ganho de peso pelas ratas prenhas. Entretanto não foram realizados estudos em mulheres grávidas.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DILACORON<sup>®</sup> 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).

#### Farmacodinâmica

##### Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos:

O cloridrato de verapamil bloqueia o influxo de íons de cálcio (e possivelmente de sódio) através do canal lento no interior das células cardíacas de contração e condução e células musculares vasculares. O efeito antiarrítmico de cloridrato de verapamil deve-se ao seu efeito no canal lento das células do sistema cardíaco de condução.

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.



A atividade elétrica através dos nodos sinoatrial e atrioventricular depende em grande parte do influxo de cálcio do canal lento. Através da inibição deste influxo, o verapamil reduz a condução atrioventricular prolongando assim o período refratário. Esse efeito resulta na redução da transmissão elétrica ventricular nos pacientes com “flutter” atrial e/ou fibrilação atrial com rápida resposta ventricular. Interrompendo a reentrada no nó atrioventricular, verapamil pode reestabelecer o ritmo sinusal normal em pacientes com taquicardia supraventricular paroxística, incluindo síndrome de Wolf-Parkinson-White. Verapamil não produz efeito na condução do estímulo elétrico através dos feixes de condução acessórios.

#### Segurança e eficácia clínica:

DILACORON<sup>®</sup> não altera a possível ação atrial normal nem o tempo de condução intraventricular, mas a amplitude depressiva, velocidade da despolarização e condução em fibras atriais deprimidas. Em casos isolados em corações de coelhos, concentrações de verapamil que afetam significativamente as fibras do nodo sinoatrial e as fibras nas regiões medianas e altas do nodo atrioventricular tem efeito muito pequeno nas fibras baixas do nodo atrioventricular (região NH) e não tem efeito nos potenciais de ação atrial ou nas fibras do feixe de His. DILACORON<sup>®</sup> não induz espasmos arteriais periféricos ou altera o nível sérico de cálcio total.

DILACORON<sup>®</sup> reduz a contratilidade do miocárdio e pós-carga. Em muitos pacientes, incluindo pacientes com doença cardíaca orgânica, a ação inotrópica negativa se contrapõe pela redução do débito cardíaco e pós-carga que geralmente não é reduzido. Porém em pacientes com disfunção cardíaca moderada a severa e severa (pressão pulmonar arterial acima de 20 mm Hg, fração de ejeção menor que 30%), um agravamento agudo da falência cardíaca pode ser observado.

DILACORON<sup>®</sup> 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**

O cloridrato de verapamil é uma mistura racêmica que contém porções iguais de R-enantiômeros e S-enantiômeros. O cloridrato de verapamil é extensivamente metabolizado. O norverapamil é um dos 12 metabólitos identificados na urina que possui 10% a 20% da ação farmacológica e faz parte de 6% da droga excretada na urina. As concentrações de norverapamil e verapamil no estado estacionário após múltiplas doses diárias alcançadas após 3 a 4 dias no plasma são similares.

**Absorção:** Mais de 90% da dose de cloridrato de verapamil é rapidamente absorvida pelo intestino delgado após a administração oral. A disponibilidade sistêmica média do composto inalterado depois de uma única dose oral é de aproximadamente 23%, devido a uma extensa metabolização hepática de primeira passagem. A biodisponibilidade é aproximadamente duas vezes mais alta com administrações repetidas. Os níveis plasmáticos de pico do cloridrato do verapamil são alcançados uma a duas horas após a administração do comprimido revestido. O pico plasmático de norverapamil é alcançado aproximadamente 1 hora após administração da dose. A presença de alimentos não afeta a biodisponibilidade de verapamil.

**Distribuição:** o verapamil é altamente distribuído através dos tecidos do corpo, o volume de distribuição varia de 1,8 – 6,8 L/Kg em pacientes saudáveis. A ligação de verapamil com proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90 %.

**Metabolização:** verapamil é altamente metabolizado. Estudos *in vitro* indicaram que o fármaco é metabolizado pelo citocromo P 450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18.

Em homens saudáveis, o cloridrato de verapamil administrado por via oral, sofre extenso metabolismo no fígado, sendo identificados 12 metabólitos, a maior parte deles só vestígios. Os



principais metabólitos foram identificados como diferentes produtos N e O-dealquilados do verapamil.

Desses metabólitos, apenas norverapamil possui algum efeito farmacológico, aproximadamente 20% do componente principal foi observado em estudos com cachorros.

**Eliminação:** a meia-vida de eliminação é de 3 a 7 horas. 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. O *clearance* total de verapamil é tão alto quanto o fluxo sanguíneo hepático, aproximadamente 1 L/h/Kg (variação: 0,7 – 1,3 L/h/Kg).

### Populações Especiais

**Pediátrico:** informação limitada de pacientes pediátricos está disponível, a concentração plasmática estacionária parece ser menor na população pediátrica após ingestão oral da dose, quando comparado com a população adulta.

**Idosos:** a idade pode afetar a farmacocinética do verapamil dados a pacientes hipertensivos. A meia-vida de eliminação pode ser prolongada em pacientes idosos. O efeito anti-hipertensivo do verapamil não tem relação com a idade.

**Insuficiência Renal:** a função renal não tem efeito sobre a farmacocinética de verapamil conforme demonstrado em estudos comparativos em pacientes com insuficiência renal avançada e pacientes saudáveis. Apesar disso, recomenda-se administração cautelosa de verapamil em pacientes com insuficiência renal. O verapamil e norverapamil não são significativamente removidos por hemodiálise.

**Insuficiência hepática:** a meia-vida de verapamil é prolongada em pacientes com alteração da função hepática com menor *clearance* e maior volume de distribuição. O verapamil nessa população deve ser usado com cuidado.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**DILACORON<sup>®</sup> é contraindicado para o uso por pessoas com hipersensibilidade ao cloridrato de verapamil ou a outros componentes da fórmula do medicamento.**

DILACORON<sup>®</sup> também é contraindicado em casos de:

- choque cardiogênico;
- bloqueio AV (atrioventricular) de segundo ou terceiro grau (exceto em pacientes com marca-passo artificial em funcionamento);
- síndrome do nódulo sinusal (exceto em pacientes com marca-passo artificial em funcionamento);
- insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção menor que 35 % e/ou pressão pulmonar acima de 20 mm Hg (a não ser que secundário para taquicardia supraventricular sensível ao tratamento com verapamil);
- “flutter” ou fibrilação atrial na presença de feixes de condução acessórios (ou seja, síndrome de Wolff-Parkinson-White e Lown-Ganong-Levine). Estes pacientes correm risco de desenvolver taquicardia, incluindo fibrilação ventricular se cloridrato de verapamil for administrado.
- combinação com medicamentos contendo ivabradina.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Infarto Agudo do Miocárdio



Usar com cautela nos casos de infarto agudo do miocárdio complicados por bradicardia, hipotensão acentuada ou disfunção ventricular esquerda.

#### **Bloqueio cardíaco/ Bloqueio AV de primeiro grau/ Bradicardia/ Assistolia**

DILACORON<sup>®</sup> age sobre os nódulos de AV e SA e prolonga o tempo de condução atrioventricular. Utilizar com cautela no desenvolvimento de bloqueio AV de segundo ou terceiro grau. Nos casos de bloqueio do ramo unifascicular, bifascicular ou trifascicular há a necessidade de descontinuação do tratamento com cloridrato de verapamil e, se necessário, implementar um tratamento adequado. DILACORON<sup>®</sup> age sobre os nódulos AV e SA e raramente permite evoluir para bloqueio AV de segundo ou terceiro grau, bradicardia e em casos extremos, assistolia. Isso é mais provável de ocorrer em pacientes com doença do nó sinusal, que é mais comum em pacientes idosos. Em pacientes que não possuem essa doença, assistolia é geralmente de curta duração (alguns segundos ou menos) com retorno espontâneo do ritmo normal. Se o retorno não ocorrer rapidamente, deve ser iniciado tratamento adequado imediatamente.

#### **Antiarrítmicos, betabloqueadores**

Potencialização mútua de efeitos cardiovasculares (grau superior bloqueio AV, grau superior de frequência cardíaca indução de insuficiência cardíaca e hipotensão potencializada). Bradicardia assintomática (36 batidas/minuto) com uso de marca-passo atrial (*wandering atrial pacemaker*) foram observados em um paciente recebendo concomitantemente colírio de timolol (bloqueador beta adrenérgico) e cloridrato de verapamil oral.

#### **Digoxina**

Se verapamil for administrado concomitantemente com digoxina, reduzir a dose de digoxina.

#### **Insuficiência cardíaca**

Pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção maior que 35 % devem ser compensados antes do início do tratamento com cloridrato de verapamil.

#### **Doença nas quais a transmissão neuromuscular é afetada**

DILACORON<sup>®</sup> deve ser utilizado com cautela em pacientes com doenças nas quais a transmissão neuromuscular é afetada (miastenia grave, Síndrome de Eaton-Lambert, distrofia muscular de Duchenne avançada).

#### **Inibidores da HMG-CoA Redutase (estatinas)**

Ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

#### **Cuidados e advertências para populações especiais**

**Uso em idosos:** as doses de DILACORON<sup>®</sup> 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 em pacientes com insuficiência hepática:** o verapamil deve ser usado com cautela em pacientes com função hepática alterada. Nestes casos, a dose deve ser cuidadosamente ajustada.

**Uso em pacientes com comprometimento da função renal:** estudos robustos comparativos demonstraram que o comprometimento da função renal não tem efeito sobre a farmacocinética do cloridrato de verapamil em pacientes no estágio final da insuficiência renal. Entretanto, alguns casos reportados sugerem que o cloridrato de verapamil deve ser usado com cautela e com



acompanhamento cuidadoso de pacientes com comprometimento da função renal. O cloridrato de verapamil não pode ser removido por hemodiálise.

**Flecainida:** um estudo com voluntários saudáveis mostrou que a administração concomitante de flecainida e cloridrato de verapamil pode apresentar efeitos aditivos na redução da contratilidade do miocárdio, prolongamento na condução atrioventricular e prolongamento da repolarização.

**Disopiramida:** até o momento, as possíveis interações entre cloridrato de verapamil e disopiramida obtidas demonstram que disopiramida não deve ser administrada 48 horas antes ou 24 horas após a administração de cloridrato de verapamil.

**Uso na gravidez (efeitos teratogênicos):** não há dados adequados do uso de cloridrato de verapamil em mulheres durante a gravidez. Estudos em animais não indicaram efeitos danosos direta ou indiretamente com respeito a toxicidade reprodutiva. Como estudos de reprodução feitos com animais não preveem sempre a resposta em humanos, só se deve administrar cloridrato de verapamil na gravidez quando existir uma indicação absolutamente necessária.

**Lactação:** o cloridrato de verapamil atravessa a barreira placentária e pode ser medido no cordão umbilical. O cloridrato de verapamil/metabólitos são excretados no leite humano. Dados limitados para administração oral têm mostrado que a dose relativa do verapamil no lactante é baixa (0,1 – 1% da dose oral da mãe) e que o uso de verapamil pode ser compatível com a amamentação.

O risco para recém-nascido não pode ser excluído. 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:** Devido ao seu efeito anti-hipertensivo e dependendo da resposta individual, o cloridrato do verapamil pode afetar a habilidade de reação a ponto de prejudicar a habilidade de dirigir um veículo, de operar máquinas ou de 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. Verapamil pode aumentar o nível de álcool no sangue e retardar sua eliminação, com isso, os efeitos do álcool podem ser exacerbados.

## 6. 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 às interações medicamentosas.

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

### Potenciais interações medicamentosas

| Fármaco concomitante | Efeito potencial | Comentário |
|----------------------|------------------|------------|
| Alfa Bloqueadores    |                  |            |



|   |   |   |
|---|---|---|
| prazosina                                 | Aumenta a $C_{max}$ da prazosina (~40%), sem efeito na meia-vida  | Efeito aditivo hipotensivo  |
| terazosina                                | Aumenta ASC (~24%) e $C_{max}$ (~25%) da terazosina   |   |
| <b>Antiarrítmicos</b>                     |   |   |
| flecainida                                | Efeito mínimo sobre a depuração plasmática da flecainida (<~10%); nenhum efeito sobre a depuração plasmática do verapamil | Ver item Advertências e Precauções.   |
| quinidina                                 | Diminui depuração da quinidina oral (~35%)  | Hipotensão.<br>Edema pulmonar pode ocorrer em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva  |
| <b>Antiasmáticos</b>                      |   |   |
| teofilina                                 | Diminui <i>clearance</i> oral e sistêmico em cerca de 20%   | A redução do <i>clearance</i> foi menor nos tabagistas (~11%)   |
| <b>Anticonvulsivantes/ Antiepiléticos</b> |   |   |
| carbamazepina                             | Aumenta ASC da carbamazepina (~46%) em pacientes com epilepsia parcial refratária   | Aumento nos níveis de carbamazepina. Podem ocorrer efeitos colaterais relativos a carbamazepina, como diplopia, cefaleia, ataxia ou tontura |
| fenitoína                                 | Diminui concentração de verapamil no plasma   | ---   |
| <b>Antidepressivo</b>                     |   |   |
| imipramina                                | Aumenta ASC da imipramina (~15%)  | Nenhum efeito no nível do metabólito ativo, desipramina   |
| <b>Antidiabéticos</b>                     |   |   |
| glibenclamida                             | Aumenta $C_{max}$ (~28%), ASC (~26%) da glibenclamida   | ---   |
| <b>Antigotosos</b>                        |   |   |
| colchicina                                | Aumenta ASC (~2 vezes) e $C_{max}$ (~1,3 vezes)   | Reduz a dose de colchicina. Ver bula de colchicina  |
| <b>Antibacterianos</b>                    |   |   |
| claritromicina                            | Possível aumento nos níveis de verapamil  | ---   |
| eritromicina                              | Possível aumento dos níveis de verapamil  | ---   |
| rifampicina                               | Diminui ASC (~97%), $C_{max}$ (~94%) e biodisponibilidade oral (~92%) do verapamil  | O efeito hipotensor do verapamil pode ser reduzido  |
| telitromicina                             | Possível aumento dos níveis de verapamil  | ---   |
| <b>Antineoplásicos</b>                    |   |   |



|  |  |   |
|--|--|---|
| doxorubicina                                   | Aumenta ASC (104%) e $C_{max}$ (61%) da doxorubicina com a administração oral de verapamil   | Em pacientes com carcinoma pulmonar de células pequenas                         |
| <b>Barbitúricos</b>                            |  |   |
| fenobarbital                                   | Aumenta a depuração do verapamil oral (~5 vezes)   | ---   |
| <b>Benzodiazepínicos e outros ansiolíticos</b> |  |   |
| bupiriona                                      | Aumenta ASC e $C_{max}$ da bupiriona em 3-4 vezes  | ---   |
| midazolam                                      | Aumenta ASC (~3 vezes) e $C_{max}$ (~2 vezes) do midazolam   | ---   |
| <b>Betabloqueadores</b>                        |  |   |
| metoprolol                                     | Aumenta ASC (~32.5%) e $C_{max}$ (~41%) do metoprolol em pacientes com angina  | Ver item Advertências e Precauções  |
| propranolol                                    | Aumenta ASC (65%) e $C_{max}$ (94%) de propranolol em pacientes com angina   |   |
| <b>Glicosídeos Cardíacos</b>                   |  |   |
| digitoxina                                     | Diminui depuração total (~27%) e depuração extra renal (~29%) da digitoxina  | ---   |
| digoxina                                       | Indivíduos saudáveis: aumenta $C_{max}$ da digoxina em ~44%, aumenta $C_{12h}$ da digoxina (~53%), $C_{ss}$ da digoxina em ~44%, e aumenta ASC da digoxina em ~50% | Reduzir a dose de digoxina. Ver item Advertências e Precauções                  |
| <b>Antagonista de Receptor H2</b>              |  |   |
| cimetidina                                     | Aumenta ASC de R-(25%) e S-(40%) verapamil, com correspondente diminuição da depuração de R- e S- verapamil  | ---   |
| <b>Imunológicos</b>                            |  |   |
| ciclosporina                                   | Aumenta ASC, $C_{ss}$ , $C_{max}$ de ciclosporina em ~45%  | ---   |
| everolimus                                     | Everolimus: Aumento ASC (~3,5 vezes) e $C_{max}$ (~2,3 vezes)<br>Verapamil: Aumento $C_{residual}$ (~2,3 vezes)  | Determinação da concentração e ajuste da dose de everolimus pode ser necessária |
| sirolimus                                      | Aumenta ASC (~2,2 vezes; S – verapamil aumenta ASC (~1,5 vezes)  | Determinação da concentração e ajuste da dose de everolimus pode ser necessária |
| tacrolimus                                     | Possível aumento do nível de tacrolimus  | ---   |
| <b>Agentes redutores de lípidos</b>            |  |   |



|  |   |   |
|--|---|---|
| atorvastatina                                    | Possível aumento dos níveis de atorvastatina<br>Aumenta ASC (~43%) de verapamil                               | Segue adiante informação adicional  |
| lovastatina                                      | Possível aumento dos níveis de lovastatina<br>Aumenta ASC (~63%) e C <sub>max</sub> (~32%) de verapamil       |   |
| sinvastatina                                     | Aumenta ASC (~2,6 vezes), C <sub>max</sub> (~4,6 vezes) de sinvastatina                                       |   |
| <b>Agonistas do receptor de serotonina</b>       |   |   |
| almotriptana                                     | Aumenta ASC (~20%) e C <sub>max</sub> (~24%) de almotriptana  | ---   |
| <b>Uricosúricos</b>                              |   |   |
| sulfinpirazona                                   | Aumenta a depuração do verapamil oral (~3 vezes) e diminui biodisponibilidade (~60%)                          | O efeito hipotensor do verapamil pode ser reduzido  |
| <b>Anticoagulantes</b>                           |   |   |
| dabigatrana                                      | Aumento de dabigatrana (C <sub>max</sub> de até 180%) e ASC (até 150%)  | O risco de sangramento pode aumentar. Pode ser necessário reduzir a dose de dabigatrana quando administrada concomitantemente com cloridrato de verapamil de uso oral. Ver a bula de dabigatrana. |
| <b>Outras terapias cardíacas</b>                 |   |   |
| ivabradina                                       | O uso concomitante de ivabradina e verapamil é contraindicado pelo risco de acentuação da bradicardia         | Ver<br>CONTRAINDICAÇÕES   |
| <b>Outros</b>                                    |   |   |
| suco de <i>grapefruit</i> (toranja e pomelo)     | Aumenta ASC de R- (~49%) e S- (~37%) verapamil<br>Aumenta C <sub>max</sub> de R- (~75%) e S- (~51%) verapamil | Meia vida de eliminação e depuração renal não afetadas. Suco de <i>grapefruit</i> não deve ser ingerido junto com verapamil   |
| erva de São João ( <i>Hypericum perforatum</i> ) | Diminui ASC de R- (~78%) e S- (~80%) verapamil, com correspondente redução da C <sub>max</sub>                | ---   |

#### Outras interações medicamentosas e informações adicionais

**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.



**Lítio:** foi relatado aumento da neurotoxicidade durante uso concomitante de cloridrato de verapamil e lítio, com e sem aumentos nas concentrações séricas de lítio. Entretanto, o uso de cloridrato de verapamil em pacientes em tratamento crônico com lítio estável, resultou na redução dos níveis séricos de lítio. Pacientes recebendo as duas drogas devem ser acompanhados com cuidado.

**Bloqueadores neuromusculares:** dados clínicos e estudos em animais são sugestivos que cloridrato de verapamil pode potencializar a atividade de bloqueadores neuromusculares. Pode ser necessário reduzir a dose de cloridrato de verapamil e/ou do agente bloqueador quando utilizados concomitantemente.

**Ácido acetilsalicílico:** tendência de sangramento aumentada.

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

**Inibidores 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:** esses medicamentos não são metabolizados pelo CYP3A4, portanto, a probabilidade de interagirem com o verapamil é menor.

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

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da luz e umidade.

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.

**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 do produto

DILACORON<sup>®</sup> 80 mg: comprimido branco, com faces biconvexas, sulcado, gravado com inscrição 80 mg em uma das faces e a outra face lisa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR



DILACORON<sup>®</sup> deve ser administrado de preferência com a alimentação ou logo após. Os comprimidos devem ser deglutidos com um pouco de água, sem serem mastigados nem chupados.

A dose de DILACORON<sup>®</sup> deve ser ajustada individualmente de acordo com a gravidade da doença. 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<sup>®</sup> não deve ser descontinuado abruptamente em tratamentos longos, sendo recomendada uma redução gradual de dose.

O cloridrato de verapamil 40mg deve ser administrado para pacientes com resposta satisfatória à baixas doses (ex.: pacientes com disfunção hepática ou idosos). Para pacientes que requerem altas doses (ex.: 240mg a 480mg de cloridrato de verapamil por dia) formulações com maior quantidade do princípio ativo disponível deve ser administrada.

#### **Adultos e adolescentes com peso maior que 50 kg**

Isquemia miocárdica, taquicardias supraventriculares paroxísticas, “flutter” atrial e fibrilação atrial: a dose administrada pode variar de 120 mg a 480 mg ao dia e poder ser fracionada em 3 ou 4 tomadas Hipertensão:

a dose administrada pode variar de 120 mg a 480 mg, pode ser dividida em 3 doses.

#### **Crianças (somente para distúrbios do ritmo cardíaco):**

Até 6 anos: 80 mg a 120 mg ao dia, pode ser divididos em 2 a 3 doses.

De 6 a 14 anos: 80 mg a 360 mg ao dia, pode ser divididos em 2 a 4 doses.

**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<sup>®</sup>. Portanto, um ajuste de dose faz-se necessário em pacientes com disfunção hepática, com doses reduzidas para início do tratamento.

**Pacientes com disfunção renal:** Ver item 4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. DILACORON<sup>®</sup> deve ser usado com cautela e com acompanhamento cuidadoso de pacientes com comprometimento da função renal.

**Este medicamento não deve ser mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Reações adversas foram relatadas durante estudos clínicos fase IV e durante o período de pós-comercialização de DILACORON<sup>®</sup>.

As frequências de reações adversas são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ); reação desconhecida (não pode ser estimada pela informação disponível).

As reações adversas mais comuns relatadas foram: dor de cabeça, tontura, distúrbios gastrointestinais (náusea, constipação e dor abdominal), bradicardia, taquicardia, palpitações, hipotensão, rubor, edema periférico e fadiga.

Seguem as reações adversas relatadas, listadas abaixo por sistema do organismo:



| Sistemas   | Comum               | Incomum                  | Rara               | Desconhecida   |
|--|---------------------|--------------------------|--------------------|--|
| <b>Alterações no sistema imunológico</b>                   | ---                 | ---                      | ---                | Hipersensibilidade   |
| <b>Alterações no sistema nervoso</b>                       | Cefaleia, tontura   | ---                      | Parestesia, tremor | Reação extrapiramidal; paralisia <sup>1</sup> (tetraparesia), convulsões   |
| <b>Alterações nutricionais e de metabolismo</b>            | ---                 | ---                      | ---                | Hipercalemia   |
| <b>Alterações psiquiátricas</b>                            | ---                 | ---                      | Sonolência         | ---  |
| <b>Alterações do ouvido e do labirinto</b>                 | ---                 | ---                      | Zumbido            | Vertigem   |
| <b>Alterações cardíacas</b>                                | Bradycardia         | Palpitações, taquicardia | ---                | Bloqueio atrioventricular (primeiro, segundo e terceiro grau), bradicardia sinusal, parada sinusal, falência cardíaca, assistolia  |
| <b>Alterações no sistema vascular</b>                      | Hipotensão, rubor   | ---                      | ---                | ---  |
| <b>Alterações respiratórias, torácicas e mediastínicas</b> | ---                 | ---                      | ---                | Broncoespasmo, dispneia  |
| <b>Alterações no sistema gastrintestinal</b>               | Constipação, náusea | Dor abdominal            | Vômitos            | Desconforto abdominal, hiperplasia gengival, íleo paralítico   |
| <b>Alterações na pele e tecidos subcutâneos</b>            | --                  | ---                      | hiper-hidrose      | Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupção cutânea maculopapular, alopecia, urticária, púrpura e prurido |
| <b>Alterações no sistema musculoesquelético</b>            | ---                 | ---                      | ---                | Fraqueza muscular, mialgia e artralgia   |
| <b>Alterações no sistema renal e urinário</b>              | ---                 | ---                      | ---                | Falência renal   |
| <b>Alterações no sistema reprodutor e mama</b>             | ---                 | ---                      | ---                | Disfunção erétil, ginecomastia e galactorréia  |
| <b>Condições gerais</b>                                    | Edema periférico    | Fadiga                   | ---                | ---  |
| <b>Em Investigação</b>                                     | ---                 | ---                      | ---                | Aumento de prolactina  |



|  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  | plasmática e<br>aumento de enzimas<br>hepáticas |
|--|--|--|--|---|

<sup>1</sup> Houve um único relato pós-comercialização de paralisia (tetraparesia) associada ao uso concomitante de verapamil e colchicina. Esta paralisia provavelmente foi causada pela colchicina que cruzou a barreira hematoencefálica devido à inibição da CYP3A4 e P-gp pelo verapamil.

**Em casos de eventos adversos, notifique a empresa e 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

A superdosagem com verapamil pode causar hipotensão, bradicardia até bloqueio atrioventricular 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 e individualizado, embora a administração parenteral de cálcio, um estimulante beta-adrenérgico e irrigação gastrointestinal tenham sido utilizados como tratamento da superdosagem. Tratamentos de superdosagem de cloridrato de verapamil com hipotensão significativa ou bloqueio AV (atrioventricular) em alto grau deve ser tratado com agentes vasopressores ou estimulantes cardíacos respectivamente.

Assistolia deve ser tratada com meios usuais, incluindo estimulação beta adrenérgica (ex. cloridrato de isoproterenol), outros agentes vasopressores ou ressuscitação cardiopulmonar.

Devido ao potencial de absorção retardado do produto, os pacientes podem precisar de observação e hospitalização por até 48 horas.

O cloridrato de verapamil não pode ser removido por hemodiálise.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 422 6001, se você precisar de mais orientações.**

## III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0267

**Farm. Resp.:** Ana Paula Antunes Azevedo  
CRF-RJ nº 6572

**Registrado por:** Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rua Michigan, 735 - São Paulo - SP  
CNPJ 56.998.701/0001-16

**Fabricado por:** Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.  
Rio de Janeiro – RJ  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Sob licença de Abbott GmbH & Co. KG – Ludwigshafen – Alemanha



**BU 07**

**ABBOTT CENTER**

Central de Relacionamento com o Cliente

0800 703 1050

[www.abbottbrasil.com.br](http://www.abbottbrasil.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/09/2015.**

