



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DILACORON[®] **cloridrato de verapamil**

APRESENTAÇÃO

DILACORON[®] (cloridrato de verapamil) comprimido revestido de 80 mg: embalagem com 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de DILACORON[®] 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[®] (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[®] 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;



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

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 (≤ 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.¹

Estudo duplo-cego de 6 semanas avaliou 28 pacientes hipertensos estágios I-II que foram randomizados para verapamil 160 mg 3x/dia ou nifedipino 20 mg 2x/dia. Verapamil reduziu a PA diastólica média significativamente mais que nifedipino, com efeitos colaterais mais incidentes no grupo nifedipino que no grupo verapamil. Em conclusão, verapamil tem uma eficácia anti-hipertensiva superior ao nifedipino².

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 medicações³.

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 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 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 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 em longo prazo de pacientes com taquicardia paroxística supraventricular⁶.

Referências Bibliográficas



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

- 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® 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.



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

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® não altera a possível ação atrial normal nem o tempo de condução intraventricular, mas deprime a amplitude, 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® não induz espasmos arteriais periféricos ou altera o nível sérico de cálcio total.

DILACORON® 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 grave e grave (pressão pulmonar arterial acima de 20 mm Hg, fração de ejeção menor que 30%), um agravamento agudo da insuficiência cardíaca pode ser observado.

DILACORON® 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% do fármaco excretado na urina. As concentrações de norverapamil e verapamil no estado de equilíbrio são similares. O estado de equilíbrio estável após múltiplas doses diárias é alcançado após 3 a 4 dias.

Absorção: Mais de 90% da dose de cloridrato de verapamil é rapidamente absorvido 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 indivíduos 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 de estado de equilíbrio 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 em pacientes hipertensos. 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 indivíduos 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® é contraindicado para o uso por pessoas com hipersensibilidade ao cloridrato de verapamil ou a outros componentes da fórmula do medicamento.

DILACORON® também é contraindicado em casos de:

- choque cardiogênico;
- bloqueio AV (atrioventricular) de segundo ou terceiro grau (exceto em pacientes com marcapasso artificial em funcionamento);
- síndrome do nódulo sinusal (exceto em pacientes com marcapasso artificial em funcionamento);

- insuficiência cardíaca com fração de ejeção menor que 35 % e/ou pressão pulmonar acima de 20 mmHg (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® 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® age sobre os nódulos AV e SA e raramente pode 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 (bloqueio AV de maior grau, maior grau de redução de frequência cardíaca, indução de insuficiência cardíaca e hipotensão potencializada). Bradicardia assintomática (36 batidas/minuto) com marcapasso atrial errante 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® 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.



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: as doses de DILACORON® 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.

Categoria de risco: C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

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 significativas 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 coadministração de verapamil e medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A4 ou pelo substrato P-gp pode estar associado a elevações na concentração do fármaco que pode aumentar ou prolongar concomitantemente o efeito terapêutico ou reações adversas.

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	
Antiarrítmicos		
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. Edema pulmonar pode ocorrer em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva
Antiasmáticos		
teofilina	Diminui <i>clearance</i> oral e sistêmico em cerca de 20%	A redução do <i>clearance</i> foi menor nos tabagistas (~11%)
Anticonvulsivantes/ Antiepiléticos		
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	---
Antidepressivo		
imipramina	Aumenta ASC da imipramina	Nenhum efeito no nível do

	(~15%)	metabólito ativo, desipramina
Antidiabéticos		
glibenclamida	Aumenta C_{max} (~28%), ASC (~26%) da glibenclamida	---
metformina		Coadministração de cloridrato de verapamil com metformina pode reduzir a eficácia da metformina.
Antigotosos		
colchicina	Aumenta ASC (~2 vezes) e C_{max} (~1,3 vezes)	Reduz a dose de colchicina. Ver bula de colchicina
Antibacterianos		
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	---
Antineoplásicos		
doxorrubicina	Aumenta ASC (104%) e C_{max} (61%) da doxorrubicina com a administração oral de verapamil	Em pacientes com carcinoma pulmonar de células pequenas
Barbitúricos		
fenobarbital	Aumenta a depuração do verapamil oral (~5 vezes)	---
Benzodiazepínicos e outros ansiolíticos		
bupiriona	Aumenta ASC e C_{max} da bupiriona em 3-4 vezes	---
midazolam	Aumenta ASC (~3 vezes) e C_{max} (~2 vezes) do midazolam	---
Betabloqueadores		
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	
Glicosídeos Cardíacos		
digitoxina	Diminui depuração total (~27%) e depuração extra renal (~29%) da digitoxina	---
digoxina	Indivíduos saudáveis: aumenta	Reduzir a dose de digoxina.

	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%	Ver item Advertências e Precauções
Antagonista de Receptor H2		
cimetidina	Aumenta ASC de R-(25%) e S-(40%) verapamil, com correspondente diminuição da depuração de R- e S- verapamil	---
Imunológicos		
ciclosporina	Aumenta ASC, C_{ss} , C_{max} de ciclosporina em ~45%	---
everolimus	Everolimus: Aumento ASC (~3,5 vezes) e C_{max} (~2,3 vezes) 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	---
Agentes redutores de lípides		
atorvastatina	Possível aumento dos níveis de atorvastatina Aumenta ASC (~43%) de verapamil	Segue adiante informação adicional
lovastatina	Possível aumento dos níveis de lovastatina Aumenta ASC (~ 63%) e C_{max} (~32%) de verapamil	
sinvastatina	Aumenta ASC (~2,6 vezes), C_{max} (~4,6 vezes) de sinvastatina	
Agonistas do receptor de serotonina		
almotriptana	Aumenta ASC (~20%) e C_{max} (~24%) de almotriptana	---
Uricosúricos		
sulfinpirazona	Aumenta a depuração do verapamil oral (~3 vezes) e diminui biodisponibilidade (~60%)	O efeito hipotensor do verapamil pode ser reduzido
Anticoagulantes		
dabigatrana	Aumento de dabigatrana (C_{max} 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.
outros anticoagulantes orais de ação direta (DOACs)	Aumento na absorção de DOAC desde que estes sejam substratos P-gp e, se aplicável, eliminação reduzida de DOACs que são metabolizados por CYP3A4, pode aumentar a biodisponibilidade dos DOAC.	Alguns dados sugerem um possível aumento do risco de sangramento especialmente em pacientes com fatores de risco para sangramento. A dose dos DOAC com verapamil por via oral pode precisar ser reduzida (Verificar a bula dos DOAC para instruções sobre a posologia).
Outras terapias cardíacas		
ivabradina	O uso concomitante de ivabradina e verapamil é contraindicado pelo risco de bradicardia acentuada	Ver CONTRAINDICAÇÕES
Outros		
suco de <i>grapefruit</i> (toranja e pomelo)	Aumenta ASC de R-(~49%) e S- (~37%) verapamil Aumenta C _{max} 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 _{max}	---

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 estável com lítio resultou na redução dos níveis séricos de lítio. Pacientes recebendo os dois fármacos devem ser acompanhados com cuidado.

Bloqueadores neuromusculares: dados clínicos e estudos em animais sugerem 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.



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

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® 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® 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® 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.



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

DILACORON® não deve ser descontinuado abruptamente em tratamentos longos, sendo recomendada uma redução gradual de dose.

O cloridrato de verapamil 40 mg 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.: 240 mg a 480 mg 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, podem ser divididos em 2 a 3 doses.

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

Pacientes com disfunção hepática: o metabolismo do fármaco pode ser retardado ou diminuído dependendo da gravidade da lesão do fígado, podendo potencializar ou prolongar os efeitos do DILACORON®. 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® 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®.

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
Alterações no sistema imunológico	---	---	---	Hipersensibilidade
Alterações no sistema nervoso	Cefaleia, tontura	---	Parestesia, tremor	Reação extrapiramidal;

				paralisia ¹ (tetraparesia), convulsões
Alterações nutricionais e de metabolismo	---	---	---	Hipercalemia
Alterações psiquiátricas	---	---	Sonolência	---
Alterações do ouvido e do labirinto	---	---	Zumbido	Vertigem
Alterações cardíacas	Bradicardia	Palpitações, taquicardia	---	Bloqueio atrioventricular (primeiro, segundo e terceiro grau), bradicardia sinusal, parada sinusal, insuficiência cardíaca, assistolia
Alterações no sistema vascular	Hipotensão, rubor	---	---	---
Alterações respiratórias, torácicas e mediastínicas	---	---	---	Broncoespasmo, dispneia
Alterações no sistema gastrointestinal	Constipação, náusea	Dor abdominal	Vômitos	Desconforto abdominal, hiperplasia gengival, fêo parafítico
Alterações na pele e tecidos subcutâneos	--	---	hiper- hidrose	Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupção cutânea maculopapular, alopecia, urticária, púrpura e prurido
Alterações no sistema musculoesquelético	---	---	---	Fraqueza muscular, mialgia e artralgia
Alterações no sistema renal e urinário	---	---	---	Insuficiência renal
Alterações no sistema reprodutor e mama	---	---	---	Disfunção erétil, ginecomastia e galactorrêia
Condições gerais	Edema periférico	Fadiga	---	---
Em Investigação	---	---	---	Aumento de prolactina plasmática e aumento de enzimas hepáticas



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

¹ 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Manifestações clínicas

A superdosagem com verapamil pode causar hipotensão, bradicardia até bloqueio atrioventricular de alto grau e parada sinusal, hiperglicemia, estupor, acidose metabólica e síndrome do desconforto respiratório agudo. 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 lavagem 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 retardada 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 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0267

Farm. Resp.: Graziela Fiorini Soares
CRF-RJ n° 7475

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



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

BU 11

ABBOTT CENTER

Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050

www.abbottbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/11/2020.

