

cloridrato de verapamil

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

**comprimidos revestidos
80 mg**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de verapamil

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

cloridrato de verapamil 80 mg comprimido revestido. Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de revestido de 80 mg contém:

cloridrato de verapamil..... 80 mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(lactose, amido, povidona, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, hiprolose, macrogol e dióxido de titânio)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O **cloridrato de verapamil** é destinado ao 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.

O **cloridrato de verapamil** tem a vantagem de poder ser usado em pacientes nos quais outros medicamentos estão contraindicados ou não são bem tolerados, tais como nos portadores de asma, diabetes mellitus, depressão, transtornos da função sexual, vasculopatia cerebral ou periférica, doença coronariana, hiperlipidemias, hiperuricemia e senilidade. Atua na redução dos níveis pressóricos na crise hipertensiva e na hipertensão refratária.

3. Profilaxia das taquicardias supraventriculares paroxísticas:

a) conversão rápida para o ritmo sinusal das taquicardias supraventriculares paroxísticas, incluindo aquelas associadas a feixes 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 quando associado com feixes de condução acessórios (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 I.

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 antihipertensiva superior à nifedipina 2. Evidências de vários estudos suportam que verapamil é um antihipertensivo eficaz e bem tolerado para o tratamento de hipertensão leve a moderada e equivalente a outros agentes como betabloqueadores, diuréticos e inibidores da enzima de conversão (iECA), sem apresentar os efeitos colaterais mais incidentes destas medicações 3.

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 4.

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 infradesnívelamento de segmento ST no pico do esforço ($p < 0,05$), sugerindo uma favorável redistribuição do fluxo sanguíneo coronário para zona isquêmica 5.

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 6.

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, doubleblind 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

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

Farmacodinâmica

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

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

A ação anti-hipertensiva do cloridrato de verapamil está baseada na redução da resistência periférica, sem efeito rebote na frequência cardíaca. A pressão arterial normal não é afetada de modo considerável.

A atividade elétrica através dos nodos sinoatrial e atrioventricular depende em grande parte do influxo dos íons cálcio.

Através da inibição deste influxo, o verapamil reduz a condução através do nó 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.

O cloridrato de verapamil possui efeito antiarrítmico bem definido, particularmente na presença de arritmias supraventriculares. O cloridrato de verapamil atrasa a condução no nó atrioventricular. O resultado, dependendo do tipo de arritmia, é a restauração do ritmo sinusal e/ou normalização da frequência ventricular. Frequências cardíacas normais não são afetadas ou sofrem pequena redução.

Farmacocinética

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. A disponibilidade sistêmica média do composto inalterado depois de uma única dose oral é de aproximadamente 22%, 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.

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, administrado por via oral, o verapamil 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 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. O tempo de meia-vida pode ser prolongado quando utilizado por pacientes idosos. O efeito antihipertensivo 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 uso de verapamil nessa população deve ser usada com cuidado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de verapamil é contraindicado para o uso por pessoas com hipersensibilidade ao cloridrato de verapamil ou a outros componentes da fórmula do medicamento.

O **cloridrato de verapamil** 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.

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 AV/ Bloqueio AV de primeiro grau/ Bradicardia/ Assistolia

O **cloridrato de verapamil** age sobre os nódulos de AV e SA e prolonga o tempo de condução átrio ventricular. 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.

O **cloridrato de verapamil** age sobre os nódulos AV e SA e raramente permite a evolução de bloqueio AV para 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.

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.

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 marcapasso atrial (*wandering atrial pacemaker*) foram observados em um paciente recebendo concomitantemente colírio de timolol (bloqueador beta adrenergico) e cloridrato de verapamil oral.

Digoxina

Se verapamil for administrado concomitantemente com digoxina, reduzir a dose de digoxina. Ver item Interações Medicamentosas.

Doença nas quais a transmissão neuromuscular é afetada

O **cloridrato de verapamil** 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 Interações Medicamentosas

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: as doses de **cloridrato de verapamil** devem ser individualizadas, pois pacientes idosos apresentam uma resposta acentuada ao verapamil.

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

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

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.

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

Lactante: o cloridrato de verapamil é excretado no leite humano. Dados limitados para administração oral 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. Mas devido ao potencial de sérias reações adversas em lactentes, o verapamil deve ser usado durante a lactação somente se for essencial para bem-estar da mãe.

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

Categoria de risco: C

Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas: 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 associadas ao verapamil

| Fármaco concomitante | Efeito potencial | Comentário |
|------------------------------------|---|---|
| Alfa Bloqueadores | | |
| prazosina | Aumenta a Cmax da prazosina (~40%), sem efeito na meia-vida | Efeito aditivo hipotensivo |
| Terazosina | Aumenta AUC (~24%) e Cmax (~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 clearance oral e sistêmico em cerca de 20% | A redução do clearance foi menor nos tabagistas (~11%) |
| Anticonvulsivantes/ Antiepiléticos | | |
| carbamazepina | Aumenta AUC da carbamazepina | Aumento nos níveis de |

| | | |
|--|---|--|
| | (~46%) em pacientes com epilepsia parcial refratária | carbamazepina. Podem ocorrer efeitos colaterais relativos a carbamazepina, como diplopia, cefaléia, ataxia ou tontura. |
| fenitoína | Diminui concentração de verapamil no plasma | --- |
| Antidepressivo | | |
| imipramina | Aumenta AUC da imipramina (~15%) | Nenhum efeito no nível do metabólito ativo, desipramina |
| Antidiabéticos | | |
| glibenclamida | Aumenta Cmax (~28%), AUC (~26%) da glibenclamida | --- |
| Antigotosos | | |
| colchicina | Aumenta AUC (~2 vezes) e Cmax (~1,3 vezes) | Reduz a dose de colchicina. Ver bula de colchicina. |
| Antiinfeciosos | | |
| claritromicina | Possível aumento nos níveis de verapamil | --- |
| eritromicina | Possível aumento dos níveis de verapamil | --- |
| rifampicina | Diminui AUC (~97%), Cmax (~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 AUC (104%) e Cmax (61%) da doxorrubicina com a administração oral de verapamil | Em pacientes com carcinoma pulmonar de células pequenas |
| Barbitúricos | | |
| fenobarbital | | |
| Benzodiazepínicos e outros ansiolíticos | | |
| buspirona | Aumenta AUC e Cmax da buspirona em 3-4 vezes | --- |
| midazolam | Aumenta AUC (~3 vezes) e Cmax (~2 vezes) do midazolam | --- |
| Betabloqueadores | | |
| metoprolol | Aumenta AUC (~32.5%) e Cmax (~41%) do metoprolol em pacientes com angina | Ver item Advertências e Precauções |
| propranolol | Aumenta AUC (65%) e Cmax. (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 Cmax da digoxina em ~44%, aumenta C12h da digoxina (~53%), Css da digoxina em ~44%, e aumenta AUC da digoxina em ~50% | Reduzir a dose de digoxina. Ver item Advertências e Precauções. |

Outras interações medicamentosas e informações adicionais

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

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: não são metabolizadas por CYP3A4; portanto, a probabilidade de interagirem com o verapamil é menor.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O **cloridrato de verapamil** 80 mg comprimido revestido, se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses.

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

cloridrato de verapamil 80 mg: comprimido revestido branco, circular, biconvexo, e com vinco em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As doses de O **cloridrato de verapamil** devem ser ajustadas individualmente de acordo com a gravidade da doença e administradas de preferência com a alimentação ou logo após. Os comprimidos devem ser deglutidos com um pouco de água, sem serem mastigados.

A dose do medicamento 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.

O **cloridrato de verapamil** não deve ser descontinuado abruptamente em tratamentos longos, sendo recomendada uma redução gradual de dose.

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

Pacientes com disfunção renal: Vide item Advertências e Precauções.

Adultos e adolescentes com peso maior que 50 kg

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

120 mg a 480 mg divididos em 3 ou 4 doses.

Hipertensão:

120 mg a 480 mg divididos em 3 doses.

Crianças (somente para distúrbios do ritmo cardíaco):

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

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas foram relatadas durante estudos clínicos fase IV e durante o período de pós-comercialização de cloridrato de verapamil.

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 gastrintestinais (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 |
|--|---------------------|--------------------------|--------------------|--|
| Sistema imunológico | --- | --- | --- | Hipersensibilidade |
| Sistema nervoso | Cefaleia, tontura, | --- | Parestesia, tremor | Reação extrapiramidal; paralisia I (tetraparesia), convulsões. |
| Alterações psiquiátricas | --- | --- | Sonolência | --- |
| Alterações do ouvido e do labirinto | --- | --- | Zumbido | Vertigem, |
| Sistema vascular | Hipotensão, rubor. | --- | --- | -- |
| Alterações cardíacas | Bradicardia | Palpitações, taquicardia | --- | Bloqueio atrioventricular (primeiro, segundo e terceiro grau), bradicardia sinusal, falência cardíaca, assistolia. |
| Respiratório | --- | --- | --- | Broncoespasmo |
| Sistema gastrointestinal | Constipação, náusea | Dor abdominal | Vômitos | Desconforto abdominal, hiperplasia gengival, íleo |

¹Houve 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em 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 individualizada, 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 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0343

Farm. Resp.: Claudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/03/2014.

Registrado, Importado e Embalado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Salutas Pharma GmbH

Barleben - Alemanha



Logo SAC 0800 4009192

Histórico de Alteração da Bula - Profissional

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|------------------|---|-------------------|-------------------------------|------------------|----------------------------|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 06/06/2014 | --- | Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12 | 06/06/2014 | --- | Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12 | 06/06/2014 | Versão Inicial | VP 01 | 80 mg comprimido revestido |

cloridrato de verapamil

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

**comprimidos revestidos
120 mg AP**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de verapamil

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

cloridrato de verapamil 120 mg AP comprimido revestido. Embalagem contendo 20 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de revestido de 120 mg AP contém:

cloridrato de verapamil..... 120 mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido
(alginato de sódio, lactose, povidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O **cloridrato de verapamil** é destinado ao 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.

O **cloridrato de verapamil** tem a vantagem de poder ser usado em pacientes nos quais outros medicamentos estão contraindicados ou não são bem tolerados, tais como nos portadores de asma, diabetes mellitus, depressão, transtornos da função sexual, vasculopatia cerebral ou periférica, doença coronariana, hiperlipidemias, hiperuricemia e senilidade. Atua na redução dos níveis pressóricos na crise hipertensiva e na hipertensão refratária.

3. Profilaxia das taquicardias supraventriculares paroxísticas:

a) conversão rápida para o ritmo sinusal das taquicardias supraventriculares paroxísticas, incluindo aquelas associadas a feixes 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 quando associado com feixes de condução acessórios (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, 28 pacientes hipertensos estágios I-II foram randomizados para verapamil 160 mg 3x/dia ou nifedipina 20 mg 2x/dia.

Verapamil reduziu PAD media significativamente mais que nifedipina, com efeitos colaterais mais incidentes no grupo nifedipina que no grupo verapamil. Em conclusão, verapamil tem uma eficácia antihipertensiva superior à nifedipina 2. Evidências de vários estudos suportam que verapamil é um antihipertensivo eficaz e bem tolerado para o tratamento de hipertensão leve a moderada e equivalente a outros agentes como betabloqueadores, diuréticos e inibidores da enzima de conversão (iECA), sem apresentar os efeitos colaterais mais incidentes destas medicações 3.

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 4.

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 infradesnívelamento de segmento ST no pico do esforço ($p < 0,05$), sugerindo uma favorável redistribuição do fluxo sanguíneo coronário para zona isquêmica 5.

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 6.

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) Mauritson DR, Winniford MD et al. "Oral verapamil for paroxysmal supraventricular tachycardia: a long-term, doubleblind 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

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

Farmacodinâmica

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

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

A ação anti-hipertensiva do cloridrato de verapamil está baseada na redução da resistência periférica, sem efeito rebote na frequência cardíaca. A pressão arterial normal não é afetada de modo considerável.

A atividade elétrica através dos nodos sinoatrial e atrioventricular depende em grande parte do influxo dos íons cálcio.

Através da inibição deste influxo, o verapamil reduz a condução através do nó 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.

O cloridrato de verapamil possui efeito antiarrítmico bem definido, particularmente na presença de arritmias supraventriculares. O cloridrato de verapamil atrasa a condução no nó atrioventricular. O resultado, dependendo do tipo de arritmia, é a restauração do ritmo sinusal e/ou normalização da frequência ventricular. Frequências cardíacas normais não são afetadas ou sofrem pequena redução.

Farmacocinética

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. A disponibilidade sistêmica média do composto inalterado depois de uma única dose oral é de aproximadamente 22%, 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.

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, administrado por via oral, o verapamil 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 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. O tempo de meia-vida pode ser prolongado quando utilizado por pacientes idosos. O efeito antihipertensivo 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 uso de verapamil nessa população deve ser usada com cuidado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de verapamil é contraindicado para o uso por pessoas com hipersensibilidade ao cloridrato de verapamil ou a outros componentes da fórmula do medicamento.

O **cloridrato de verapamil** 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.

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 AV/ Bloqueio AV de primeiro grau/ Bradicardia/ Assistolia

O **cloridrato de verapamil** age sobre os nódulos de AV e SA e prolonga o tempo de condução átrio ventricular. 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.

O **cloridrato de verapamil** age sobre os nódulos AV e SA e raramente permite a evolução de bloqueio AV para 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.

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.

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 marcapasso atrial (*wandering atrial pacemaker*) foram observados em um paciente recebendo concomitantemente colírio de timolol (bloqueador beta adrenergico) e cloridrato de verapamil oral.

Digoxina

Se verapamil for administrado concomitantemente com digoxina, reduzir a dose de digoxina. Ver item Interações Medicamentosas.

Doença nas quais a transmissão neuromuscular é afetada

O **cloridrato de verapamil** 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 Interações Medicamentosas

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em idosos: as doses de **cloridrato de verapamil** devem ser individualizadas, pois pacientes idosos apresentam uma resposta acentuada ao verapamil.

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

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

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.

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

Lactante: o cloridrato de verapamil é excretado no leite humano. Dados limitados para administração oral 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. Mas devido ao potencial de sérias reações adversas em lactentes, o verapamil deve ser usado durante a lactação somente se for essencial para bem-estar da mãe.

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

Categoria de risco: C

Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas: 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 associadas ao verapamil

| Fármaco concomitante | Efeito potencial | Comentário |
|------------------------------------|---|---|
| Alfa Bloqueadores | | |
| prazosina | Aumenta a Cmax da prazosina (~40%), sem efeito na meia-vida | Efeito aditivo hipotensivo |
| Terazosina | Aumenta AUC (~24%) e Cmax (~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 clearance oral e sistêmico em cerca de 20% | A redução do clearance foi menor nos tabagistas (~11%) |
| Anticonvulsivantes/ Antiepiléticos | | |
| carbamazepina | Aumenta AUC da carbamazepina | Aumento nos níveis de |

| | | |
|--|---|--|
| | (~46%) em pacientes com epilepsia parcial refratária | carbamazepina. Podem ocorrer efeitos colaterais relativos a carbamazepina, como diplopia, cefaléia, ataxia ou tontura. |
| fenitoína | Diminui concentração de verapamil no plasma | --- |
| Antidepressivo | | |
| imipramina | Aumenta AUC da imipramina (~15%) | Nenhum efeito no nível do metabólito ativo, desipramina |
| Antidiabéticos | | |
| glibenclamida | Aumenta Cmax (~28%), AUC (~26%) da glibenclamida | --- |
| Antigotosos | | |
| colchicina | Aumenta AUC (~2 vezes) e Cmax (~1,3 vezes) | Reduz a dose de colchicina. Ver bula de colchicina. |
| Antiinfeciosos | | |
| claritromicina | Possível aumento nos níveis de verapamil | --- |
| eritromicina | Possível aumento dos níveis de verapamil | --- |
| rifampicina | Diminui AUC (~97%), Cmax (~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 AUC (104%) e Cmax (61%) da doxorrubicina com a administração oral de verapamil | Em pacientes com carcinoma pulmonar de células pequenas |
| Barbitúricos | Aumenta a depuração do verapamil oral (~5 vezes) | --- |
| fenobarbital | | |
| Benzodiazepínicos e outros ansiolíticos | | |
| buspirona | Aumenta AUC e Cmax da buspirona em 3-4 vezes | --- |
| midazolam | Aumenta AUC (~3 vezes) e Cmax (~2 vezes) do midazolam | --- |
| Betabloqueadores | | |
| metoprolol | Aumenta AUC (~32.5%) e Cmax (~41%) do metoprolol em pacientes com angina | Ver item Advertências e Precauções |
| propranolol | Aumenta AUC (65%) e Cmax. (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 Cmax da digoxina em ~44%, aumenta C12h da digoxina (~53%), Css da digoxina em ~44%, e aumenta AUC da digoxina em ~50% | Reduzir a dose de digoxina. Ver item Advertências e Precauções. |

Outras interações medicamentosas e informações adicionais

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

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: não são metabolizadas por CYP3A4; portanto, a probabilidade de interagirem com o verapamil é menor.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O **cloridrato de verapamil** 120 mg comprimido revestido, se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses.

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

cloridrato de verapamil 120 mg AP: comprimido revestido bege, circular, biconvexo, e com vinco em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As doses de O **cloridrato de verapamil** devem ser ajustadas individualmente de acordo com a gravidade da doença e administradas de preferência com a alimentação ou logo após. Os comprimidos devem ser deglutidos com um pouco de água, sem serem mastigados.

A dose do medicamento 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.

O **cloridrato de verapamil** não deve ser descontinuado abruptamente em tratamentos longos, sendo recomendada uma redução gradual de dose.

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

Pacientes com disfunção renal: Vide item Advertências e Precauções.

Adultos e adolescentes com peso maior que 50 kg

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

120 mg a 480 mg divididos em 3 ou 4 doses.

Hipertensão:

120 mg a 480 mg divididos em 3 doses.

Crianças (somente para distúrbios do ritmo cardíaco):

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

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas foram relatadas durante estudos clínicos fase IV e durante o período de pós-comercialização de cloridrato de verapamil.

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 gastrintestinais (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 |
|--|---------------------|--------------------------|--------------------|--|
| Sistema imunológico | --- | --- | --- | Hipersensibilidade |
| Sistema nervoso | Cefaleia, tontura, | --- | Parestesia, tremor | Reação extrapiramidal; paralisia I (tetraparesia), convulsões. |
| Alterações psiquiátricas | --- | --- | Sonolência | --- |
| Alterações do ouvido e do labirinto | --- | --- | Zumbido | Vertigem, |
| Sistema vascular | Hipotensão, rubor. | --- | --- | -- |
| Alterações cardíacas | Bradicardia | Palpitações, taquicardia | --- | Bloqueio atrioventricular (primeiro, segundo e terceiro grau), bradicardia sinusal, falência cardíaca, assistolia. |
| Respiratório | --- | --- | --- | Broncoespasmo |
| Sistema gastrointestinal | Constipação, náusea | Dor abdominal | Vômitos | Desconforto abdominal, hiperplasia gengival, íleo |

¹Houve 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em 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 individualizada, 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 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0343

Farm. Resp.: Claudia Larissa S. Montanher

CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/03/2014.

Registrado, Importado e Embalado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Salutas Pharma GmbH

Barleben - Alemanha



Logo SAC 0800 4009192

Histórico de Alteração da Bula - Profissional

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|------------------|---|-------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 06/06/2014 | --- | Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12 | 06/06/2014 | --- | Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12 | 06/06/2014 | Versão Inicial | VP 01 | 120 mg AP comprimido revestido |