achē

cloridrato de verapamil

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

Comprimido revestido retard

USO ORAL
USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Comprimidos revestidos retard 240 mg: embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido retard de cloridrato de verapamil contém:
cloridrato de verapamil .....240 mg
Excipientes: alginato de sódio, hipromelose, celulose microcristalina, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, amarelo de quinolina e corante azul FDC nº 2 laca de alumínio.
Observação: a forma de comprimidos revestidos retard foi desenvolvida para uma cinética de liberação e níveis plasmáticos de 24 horas.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação esperada do medicamento
O cloridrato de verapamil é um medicamento indicado para o tratamento da hipertensão arterial e de algumas formas de doenças cardíacas.

Cuidados de armazenamento
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade.
O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização.

Prazo de validade
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

Gravidez e lactação
Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

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

Cuidados de administração
Os comprimidos devem ser administrados de preferência com a alimentação e engolidos com um pouco de água, sem serem mastigados.
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento
Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas
Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Possíveis reações desagradáveis como cansaço, vertigem, cefaleia, queda de pressão, bradicardia, rubor, eritema multiforme, dor muscular, câibra, fraqueza, náusea, constipação, palpitações, falta de ar, entre outras, podem ocorrer.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias
Não ingerir cloridrato de verapamil concomitantemente com bebidas alcoólicas. Também não se deve ingerir suco de toranja (grapefruit) com cloridrato de verapamil. Além disso, o uso de cafeína deve ser evitado.

Contraindicações e precauções
Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.
É contraindicado a pessoas com alergia ao cloridrato de verapamil ou a qualquer outro componente da fórmula e a pessoas com doenças cardíacas, como:
- **fibrilação atrial ou *flutter* atrial associado a vias de condução acessórias (Wolff-Parkinson-White, Lown-Ganong-Levine) ou síndromes de intervalo PR curto;**
- **choque cardiogênico;**
- **insuficiência cardíaca congestiva (não causada por taquicardia supraventricular sensível ao cloridrato de verapamil);**
- **bloqueio átrio-ventricular de II ou III grau (exceto em pacientes com marca-passo artificial funcionante)**
- **hipersensibilidade ao cloridrato de verapamil ou outros antagonistas de canal de cálcio;**
- **síndrome do nó sinusal (exceto em pacientes com marca-passo artificial funcionante);**
- **hipotensão sintomática (pressão sistólica ≤ 90 mmHg);**
- **taquicardia ventricular, complexo-amplo (QRS ≥ 0,12 segundos);**
- **insuficiência ventricular esquerda grave (ver Precauções e Advertências);**
- **bradicardia acentuada (abaixo de 50 bpm);**
- **administração simultânea de betabloqueadores por via intravenosa.**

Informe sempre ao médico sobre possíveis doenças cardíacas, renais, hepáticas ou outras que esteja apresentando, para receber uma orientação cuidadosa.
A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Propriedades farmacológicas
Este medicamento contém como princípio ativo cloridrato de verapamil. O verapamil é um bloqueador dos canais de cálcio e antiarrítmico da classe IV, que reduz a condução pelo nódulo AV, reduzindo, assim, a resposta ventricular aumentada que ocorre na fibrilação atrial e *flutter*.
O cloridrato de verapamil bloqueia os canais de cálcio do músculo liso arterial, produzindo diminuição da resistência periférica e dilatação. Seu modo de ação na angina parece ser devido à redução da resistência coronariana e também da vascular periférica, associadas a um menor consumo de oxigênio intracelular no miocárdio. Esta redução da resistência vascular periférica pode explicar o efeito anti-hipertensivo do verapamil em controle de arritmias supraventriculares e no tratamento de angina pectoris, hipertensão e infarto do miocárdio.
O cloridrato de verapamil possui a propriedade de inibir seletivamente o fluxo dos íons cálcio para a célula, através da membrana (bloqueador do canal lento ou antagonista dos íons cálcio). Seu nome químico é cloridrato de isopropil-(N-metil-N-homoveratril)-aminopropil-3,4-dimetoxifenil-acetonitrilo. (Fórmula molecular: $C_{27}H_{38}N_2O_4$.HCl; Peso Molecular: 491,1)
Está bem estabelecido que o processo de contração em toda célula muscular é desencadeado pela elevação da concentração de cálcio intracelular. O cálcio desencadeia o mecanismo de deslocamento dos filamentos de actina e miosina, ao liberar os sítios ativos de actina, permitindo que as extremidades de miosina se fixem e iniciem o deslocamento.
Em níveis terapêuticos, o cloridrato de verapamil inibe o transporte transmembrana do íon cálcio através dos "canais lentos" ou "canais de cálcio", diminuindo, assim, o cálcio intracelular disponível para iniciar o processo de contração muscular e modificando os fenômenos elétricos que ocorrem na membrana celular. O cloridrato de verapamil exerce sua ação bloqueadora dos "canais lentos", fixando-se à face interna da membrana e, por isso, necessita entrar na célula para exercer seu efeito. Basta uma molécula de verapamil para interagir com o sítio receptor.
Clinicamente, a ação bloqueadora dos canais lentos exercida pelo cloridrato de verapamil é específica para dois tipos de músculos, o músculo liso vascular e as fibras musculares do sistema cardíaco de condução.
O cloridrato de verapamil bloqueia os canais de cálcio em alguns locais específicos do sistema cardíaco de condução (principalmente o nódulo AV) diminuindo a transmissão dos estímulos ectópicos do átrio para o ventrículo e controlando a frequência cardíaca.
Por suas ações combinadas, vascular e cardíaca, a vasodilatação induzida por cloridrato de verapamil não se acompanha de taquicardia reflexa, como habitualmente ocorre com outros vasodilatadores.
Devido a estas ações, na insuficiência coronariana aguda e crônica (angina de peito), o cloridrato de verapamil, por via oral, reduz o consumo de nitratos, o número de crises anginosas, melhora as alterações do segmento ST e aumenta a tolerância ao esforço físico.
No tratamento da hipertensão, o cloridrato de verapamil de uso oral, assim como outros vasodilatadores anti-hipertensivos, reduz a resistência vascular periférica, com a vantagem de não induzir efeito reflexo taquicardizante e manter o débito cardíaco inalterado. Neste sentido corresponde à administração conjunta de betabloqueador e vasodilatador anti-hipertensivo. A redução pressórica é gradativa e não acompanhada de hipotensão ortostática.
O cloridrato de verapamil mantém ou aumenta a filtração renal, aumenta o fluxo plasmático, o filtrado glomerular, o fluxo urinário e a excreção de sódio. Quando associado a diuréticos diminui a perda de potássio.
Adicionalmente, o cloridrato de verapamil de uso oral restaura a reatividade vascular fisiológica ao exercício.
Nas arritmias taquicárdicas, o cloridrato de verapamil de uso oral promove a manutenção do ritmo sinusal e pode ser utilizado para a prevenção de crises na maioria dos pacientes com taquicardia paroxística supraventricular.
O cloridrato de verapamil produz reversão e/ou redução da frequência ventricular em pacientes com fibrilação e *flutter* atrial e reduz ou elimina a extrassistolia, especialmente em arritmias da insuficiência coronariana e da Doença de Chagas (neste caso, quando usado em doses mais elevadas).
Como profilaxia de arritmias após o infarto, o cloridrato de verapamil de uso oral evita o surgimento de arritmias em pacientes com antecedente de infarto, reduz a sua incidência após infarto recente e oferece um efeito miocardioprotetor, não acompanhado de hipotensão ou bradicardia.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção
Após a administração oral dos comprimidos de liberação imediata, o verapamil é quase que completamente absorvido (90%) no trato gastrintestinal. Por causa de sua rápida biotransformação durante a primeira passagem na circulação portal, a biodisponibilidade varia de 20% a 35%. As concentrações plasmáticas de pico são atingidas entre 1 e 2 horas. A administração crônica de 120 mg a cada 6 horas resultou em níveis plasmáticos variando entre 125 mg/ml a 400 mg/ml, com valores maiores relatados ocasionalmente. Existe uma correlação não linear entre a dose administrada de verapamil e os níveis plasmáticos da substância.
Metabolismo
O verapamil é metabolizado no fígado através do citocromo P450.
Distribuição
O verapamil é transportado no sangue ligado às proteínas plasmáticas. A sua meia-vida é de 3,5 horas.
Excreção
Aproximadamente 70% da dose administrada é eliminada por via renal sob a forma de metabólitos e 3% sob a forma inalterada; e entre 9% e 16% é eliminada nas fezes. A eliminação ocorre dentro de 5 dias.
Em indivíduos idosos, a meia-vida de eliminação pode ser prolongada. Em indivíduos com insuficiência hepática, o metabolismo do verapamil de liberação imediata é retardado e sua meia-vida de eliminação é prolongada em até 14 a 16 horas. Além disso, o volume de distribuição é aumentado e a depuração plasmática é reduzida em cerca de 30% em relação ao normal. Os valores da depuração do verapamil sugerem que pacientes com insuficiência hepática podem atingir concentrações plasmáticas terapêuticas com um terço da dose habitual requerida por indivíduos com função hepática normal.

Mutagenicidade e carcinogenicidade: estudos experimentais não evidenciaram potenciais mutagênicos ou carcinogênicos para o verapamil.

INDICAÇÕES
O cloridrato de verapamil está indicado em:

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

Hipertensão arterial leve e moderada:
No tratamento da hipertensão arterial leve e moderada, como monoterapia ou associado com outros anti-hipertensivos, o cloridrato de verapamil pode ser utilizado em pacientes onde alguns anti-hipertensivos não são bem tolerados ou estão contraindicados, tais como: portadores de asma, diabetes mellitus, depressão, transtornos da função sexual, vasculopatia cerebral ou periférica, doença coronariana, hiperlipidemias, hiperuricemia e senilidade.

Profilaxia das taquicardias supraventriculares paroxísticas e crise hipertensiva:
a) manutenção do ritmo sinusal em pacientes que apresentaram taquicardia supraventricular paroxística, incluindo aquelas associadas à feixes anômalos (Síndrome de Wolff-Parkinson-White e Lown-Ganong-Levine) e por reentrada intra nodal.
b) controle temporário da resposta ventricular rápida no *flutter* ou fibrilação atrial, exceto quando associado com feixes anômalos (Wolff-Parkinson-White e Lown-Ganong-Levine);
c) redução dos níveis pressóricos na crise hipertensiva e na hipertensão refratária.

CONTRAINDICAÇÕES
- **fibrilação atrial ou *flutter* atrial associado a vias de condução acessórias (Wolff-Parkinson-White, Lown-Ganong-Levine) ou síndromes de intervalo PR curto;**
- **choque cardiogênico;**
- **insuficiência cardíaca congestiva (não causada por taquicardia supraventricular sensível ao verapamil);**
- **bloqueio átrio-ventricular de II ou III grau (exceto em pacientes com marca-passo artificial funcionante)**
- **hipersensibilidade ao verapamil, ou outros antagonistas de canal de cálcio;**
- **síndrome do nó sinusal (exceto em pacientes com marca-passo artificial funcionante);**
- **hipotensão sintomática (pressão sistólica ≤ 90 mmHg);**
- **taquicardia ventricular, complexo-amplo (QRS ≥ 0,12 segundos);**
- **insuficiência ventricular esquerda grave (ver Precauções e Advertências);**
- **bradicardia acentuada (abaixo de 50 bpm);**
- **administração simultânea de betabloqueadores por via intravenosa.**

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS
Insuficiência cardíaca: o cloridrato de verapamil apresenta um efeito inotrópico negativo que, na maioria dos pacientes, é compensado por suas propriedades de redução pós-carga (resistência vascular sistêmica diminuída) sem dano evidente do desempenho ventricular. Em experiência clínica com 4954 pacientes, 87 (1,8%) desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva ou edema pulmonar. O cloridrato de verapamil deve ser evitado em pacientes com disfunção ventricular esquerda grave (por ex.: fração de ejeção < 30% ou sintomas moderados a graves de insuficiência cardíaca) e em pacientes com qualquer grau de disfunção ventricular se eles estiverem recebendo betabloqueadores (ver Interações medicamentosas). Pacientes com disfunção ventricular leve devem, se possível, ser controlados com doses ideais de digitálicos e/ou diuréticos antes do tratamento com verapamil (ver Interações medicamentosas/Digitálicos - Interações com digoxina).

Hipotensão: ocasionalmente a ação farmacológica do verapamil pode produzir diminuição da pressão sanguínea abaixo dos níveis normais, resultando em tonturas ou hipotensão sintomática. A incidência de hipotensão observada nos 4954 pacientes admitidos nos estudos clínicos foi de 2,5%. Em pacientes hipertensos, as diminuições dos níveis de pressão sanguínea abaixo do normal é rara. O teste de tilt (60 graus) não foi capaz de induzir hipotensão ortostática.

Elevação de enzimas hepáticas: foram relatadas elevações das transaminases sem elevação concomitante de fosfatase alcalina e de bilirrubinas. Tais elevações algumas vezes foram transitórias e podem desaparecer mesmo se o tratamento com verapamil for mantido. Vários casos de danos hepatocelulares relacionados ao verapamil foram comprovados por nova administração da substância, sendo que a metade deles apresentava sintomas clínicos (mal estar, febre e/ou dor no quadrante abdominal direito superior) além das elevações de TGO e TGP e de fosfatase alcalina. Por isso é prudente que se faça a monitoração das provas de função hepática periodicamente em pacientes tratados com verapamil.
Associação a feixes anômalos (Wolff-Parkinson-White e Lowngnong-Levine): alguns pacientes com fibrilação atrial paroxística e/ou fibrilação atrial crônica ou flutter atrial associados a uma via AV acessória concomitante desenvolveram aumento da condução anterógrada através da via acessória ultrapassando o nó sinusal, produzindo uma resposta ventricular muito rápida ou fibrilação ventricular após administração de verapamil por via intravenosa (ou digitalis). Embora o risco desta ocorrência com verapamil administrado por via oral não tenha sido estabelecido, o uso do verapamil em tais pacientes é contraindicado, pois o risco existe (ver Contraindicações). O tratamento, em geral, é a cardioversão que tem sido utilizada com segurança e de modo eficiente após cloridrato de verapamil administrado por via oral.

Bloqueio atrioventricular: o efeito do verapamil sobre a condução AV e sobre o nó sinoatrial pode causar bloqueio AV de primeiro grau assintomático e bradicardia transitória, algumas vezes acompanhada de ritmo nodal de escape. O prolongamento do intervalo PR é correlacionado com as concentrações plasmáticas do verapamil, especialmente durante as fases iniciais do tratamento com a titulação das doses. Bloqueios AV de graus superiores, entretanto, raramente são observados (0,8%).
Bloqueio AV de primeiro grau acentuado ou desenvolvimento progressivo para um bloqueio AV de segundo ou terceiro grau, requer uma redução da dose ou, raramente, a suspensão do tratamento com cloridrato de verapamil e instituição do tratamento apropriado, dependendo da situação clínica.

Uso pediátrico: este medicamento é indicado para uso adulto. Todavia, o uso pediátrico poderá ser definido por decisão individual do médico. Neste caso, deve-se ter bastante cautela ao administrar o medicamento, uma vez que não há informações suficientes acerca de estudos controlados com cloridrato de verapamil nesse grupo de pacientes.

Precauções gerais: não ingerir bebidas alcoólicas durante o uso de cloridrato de verapamil. Foi mostrado que o verapamil inibe significativamente a eliminação do álcool resultando em concentrações sanguíneas elevadas de etanol que podem prolongar os efeitos tóxicos do álcool.

Uso em pacientes com função hepática alterada: considerando que o verapamil é intensamente metabolizado no fígado, ele deve ser administrado com cautela em pacientes com função hepática alterada. Em pacientes com função hepática limitada, o efeito do cloridrato de verapamil, dependendo da gravidade do caso, se intensifica e se prolonga devido ao metabolismo retardado do fármaco. Por conseguinte, nestes casos deve-se ajustar muito cuidadosamente a dose e se iniciar o tratamento com doses menores. A disfunção hepática grave prolonga a meia-vida de eliminação do verapamil de liberação imediata em cerca de 14 a 16 horas; assim, deve-se administrar nesses pacientes cerca de 30% da dose que é administrada ao paciente com função hepática normal. Deve-se monitorar cuidadosamente o prolongamento anormal do intervalo PR ou outros sinais de efeitos farmacológicos excessivos (ver Superdosagem).

Uso em pacientes com transmissão neuromuscular atenuada (diminuída): foi relatado que o verapamil diminui a transmissão neuromuscular em pacientes com distrofia muscular de Duchenne e prolonga a recuperação do agente bloqueador neuromuscular vecurônio. Assim, pode ser necessário reduzir a dose do verapamil nesses pacientes.

Uso em pacientes com função renal alterada: cerca de 70% da dose administrada de verapamil é excretada na urina sob a forma de metabólitos. O verapamil não é retirado por hemodiálise. Até que se disponha de maiores informações, o verapamil deve ser administrado

PH 4984 - BU 01 - SAP 4432700 (D) 08/12

com cautela em pacientes com função renal comprometida. Esses pacientes devem ser monitorados cuidadosamente com relação ao prolongamento do intervalo PR ou outros sinais de superdose (ver Superdosagem).
A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO
Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uso na gravidez: estudos de reprodução realizados em coelhos e ratos com cloridrato de verapamil oral em doses de 1,5 (15 mg/kg/dia) e 6 (60 mg/kg/dia) vezes a dose oral diária recomendada para o homem, respectivamente, não revelaram evidência de teratogenicidade. Entretanto, como nem sempre os estudos realizados em animais predizem a resposta para o homem, o uso de cloridrato de verapamil durante a gravidez deve ser bem avaliado quanto à relação risco-benefício. O verapamil atravessa a barreira placentária e pode ser detectado no sangue da veia umbilical durante o parto. Não se sabe se o uso do verapamil durante o trabalho de parto e durante o parto apresenta efeitos imediatos ou tardios sobre o feto, se prolonga a duração do trabalho de parto ou se aumenta a necessidade de fórceps ou outras intervenções obstétricas. Tais experiências adversas não foram relatadas na literatura, apesar da longa história de uso do verapamil no tratamento de efeitos colaterais cardíacos dos agentes agonistas beta-adrenérgicos utilizados para tratar o parto prematuro.
Durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre e durante a lactação, só se deve administrar cloridrato de verapamil quando existir uma indicação absolutamente necessária.
Uso na lactação: o cloridrato de verapamil é excretado no leite materno. Devido à possível ocorrência de reações adversas em lactentes, deve-se interromper a lactação durante o tratamento com cloridrato de verapamil.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Digitálicos: o uso de cloridrato de verapamil em pacientes digitalizados é bem tolerado se a dose de digoxina é adequadamente ajustada. O tratamento crônico com verapamil aumenta em 50% a 75% os níveis séricos de digoxina durante a primeira semana de terapia, podendo resultar em intoxicação digitálica. Desta forma, ao iniciar o tratamento com cloridrato de verapamil em pacientes sob tratamento digitálico, é recomendável reduzir a dosagem dos digitálicos à metade, restabelecendo-se a dose inicial em 1-2 semanas, caso haja necessidade para o êxito terapêutico. Em pacientes com cirrose hepática, a influência do verapamil sobre a cinética da digoxina é ampliada. O verapamil pode reduzir a depuração total corporal e a depuração extra-renal da digoxina em cerca de 27% e 29% respectivamente. A dose de manutenção do digitálico deve ser reduzida quando o verapamil é administrado, e o paciente deve ser monitorado cuidadosamente para evitar a super ou subdigitalização. Sempre que se suspeitar de superdigitalização, a dose diária do digitálico deve ser reduzida ou temporariamente suspensa. Em caso de interrupção do cloridrato de verapamil, o paciente deve ser reavaliado para evitar a subdigitalização.

Betabloqueadores: o tratamento concomitante com verapamil e betabloqueadores pode resultar em efeitos aditivos negativos sobre a frequência cardíaca, condução atrioventricular e/ou contratilidade cardíaca. A combinação das formas de liberação prolongada de verapamil com betabloqueadores não foi estudada. Entretanto há relatos de bradicardia excessiva e bloqueio AV, incluindo bloqueio cardíaco total, quando a combinação foi usada para o tratamento da hipertensão. Para o tratamento da hipertensão, o risco do tratamento combinado deve ser avaliado contra os potenciais benefícios. A combinação deve ser apenas utilizada com cautela e sob monitoração cuidadosa do paciente.
Foi observada bradicardia assintomática (36 bat/min) com um marcapasso atrial afastado, em um paciente que recebeu verapamil por via oral concomitantemente com timolol (betabloqueador) sob a forma de colírio. Foi observada diminuição da depuração do metoprolol e propranolol quando ambas as substâncias foram administradas concomitantemente com verapamil. Um efeito variável foi observado na administração concomitante de verapamil e atenolol.

Agentes anti-hipertensivos: o cloridrato de verapamil, administrado concomitantemente com agentes anti-hipertensivos orais (ex.: vasodilatadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, diuréticos, betabloqueadores), terá um efeito aditivo na redução da pressão arterial, devendo neste caso haver uma monitoração apropriada do paciente. O uso concomitante de agentes que atenuam a função alfa-adrenérgica com verapamil pode resultar em redução na pressão sanguínea que pode ser excessiva em alguns pacientes. Segundo um estudo realizado, a administração concomitante de cloridrato de verapamil e prazosina resultou em queda brusca da pressão sanguínea.

Agentes antiarrítmicos:
Adenosina*:* risco aumentado de fibrilação ventricular. Têm sido relatados casos de fibrilação ventricular após a administração de adenosina, incluindo casos fatais e/ou de ressuscitação. Alguns desses casos foram relacionados a pacientes que faziam uso concomitante de digoxina e verapamil; portanto deve-se usar a adenosina com cautela nesses pacientes.

Amiodarona: bradicardia, bloqueio atrioventricular e/ou parada sinusal. A amiodarona é um substrato e inibidor do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e, uma vez que os bloqueadores de canais de cálcio como o verapamil (substrato) e o diltiazem (inibidor) afetam o CYP3A4, a inibição do metabolismo da amiodarona ou de bloqueadores de canais de cálcio pode elevar a concentração desses agentes. Sendo assim, essa combinação deve ser evitada em pacientes com síndrome da doença do nó sinusal ou bloqueio AV parcial devido ao risco de redução da frequência sinusal ou agravo do bloqueio atrioventricular.

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

Quinidina: em um pequeno número de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, o uso concomitante de verapamil e quinidina resultou em significativa hipotensão. Até que mais dados sejam obtidos, a terapia combinada de verapamil e quinidina em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica deve provavelmente ser evitada.
Os efeitos eletrofisiológicos da quinidina e do cloridrato de verapamil sobre a condução AV foram estudados em 8 pacientes. O cloridrato de verapamil neutralizou significativamente os efeitos da quinidina sobre a condução AV. Houve um relato de aumento dos níveis de quinidina durante o tratamento com verapamil.

Flecainida: choque cardiogênico e assístole foram descritos, quando o verapamil foi introduzido na terapia de 2 pacientes que estavam recebendo flecainida.

Outras:
Nitratos: nenhuma interação indesejável tem sido atribuída à combinação do cloridrato de verapamil com nitratos de curta e longa ação. O perfil farmacológico de ambas as drogas e a experiência clinica sugerem interações benéficas.

Cimetidina: as interações entre cimetidina e verapamil administrado cronicamente não foram estudadas. Foram obtidos resultados variáveis em estudos de curta duração em voluntários sadios (a depuração do verapamil foi tanto reduzida quanto permaneceu inalterada).

Ciclosporina: o tratamento concomitante com verapamil aumenta os níveis circulantes da ciclosporina.

Fenitoína e fenobarbital: redução do nível plasmático e do efeito de verapamil.

Lítio: foi relatado aumento da sensibilidade aos efeitos do lítio (neurotoxicidade) durante o tratamento concomitante do lítio com verapamil. Foram observados tanto níveis aumentados ou diminuídos, quanto inalterados de lítio. Os pacientes que forem tratados com ambas as substâncias devem ser monitorados cuidadosamente.

Carbamazepina: o tratamento concomitante com verapamil pode aumentar as concentrações de carbamazepina. Isto pode provocar efeitos colaterais da carbamazepina, tais como diplopia, cefaleia, ataxia ou tonturas.

Rifampicina: o uso concomitante de rifampicina pode reduzir acentuadamente a biodisponibilidade oral do verapamil.

Teofilina: o uso concomitante com verapamil inibe a depuração e aumenta os níveis plasmáticos da teofilina.

Agentes anestésicos inalados: estudos experimentais em animais mostraram que os anestésicos administrados por inalação deprimem a atividade cardiovascular, diminuindo a movimentação do íon cálcio. Quando usados concomitantemente, os anestésicos por inalação e os antagonistas do cálcio, tais como o verapamil, devem ser titulados cuidadosamente para evitar depressão cardiovascular excessiva.

Agentes bloqueadores neuromusculares: dados clínicos e estudos em animais sugerem que o verapamil pode potencializar a atividade de agentes bloqueadores neuromusculares (despolarizantes e do tipo curare). Quando essas substâncias são administradas concomitantemente com verapamil, poderá ser necessária uma redução da dose do verapamil e/ou do agente bloqueador neuromuscular.

Ranolazina: essa associação é contraindicada, pois causa elevação das concentrações plasmáticas de equilíbrio (*steady state)* da ranolazina, com aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongação do intervalo QT, *torsades de pointes* e parada cardíaca).

Antibióticos: toxicidade aguda por verapamil, manifestada por completo bloqueio cardíaco, foi relatada após o uso de ceftriaxona e clindamicina em um paciente.

Outras interações descritas:
Importantes: atazanavir, atorvastatina,bupivacaína, dantroleno, eplerenona, eritromicina, fentanila, lovastatina, mepivacaína, sinvastatina, telitromicina, tizanidina.

Moderadas: aspirina, buspirona, cálcio, claritromicina, dalfopristina, delavirdina, desflurano, dutasterida, efavirenz, eletriptana, enflurano, fosamprenavir, halotano, indinavir, isoflurano, itraconazol, efedra (Ma Huang), midazolam, nevirapina, nifedipino, óxido nitroso, oxcarbazepina, pancurônio, óleo de hortelã-pimenta, posaconazol, prazosina, rifapentina, ritonavir, saquinavir, sevoflurano, sirolimo, *Hypericum perforatum* (Erva-de-são-joão), succinilcolina, sulfimpirazona, tacrolimo, terazosina, tipranavir, tubocurarina, vecurônio, voriconazol, ioimbina.

Interações com alimentos
Mostrou-se que o suco de toranja (grapefruit) aumenta os níveis plasmáticos de verapamil. Portanto, não se deve ingerir suco de grapefruit com cloridrato de verapamil. O verapamil também interage com a cafeína, aumentando os níveis plasmáticos desta substância.
Álcool: foi mostrado que o verapamil inibe significativamente a eliminação do álcool resultando em concentrações sanguíneas elevadas de etanol que podem prolongar os efeitos tóxicos do álcool.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS
Quando o tratamento com verapamil é iniciado com titulação crescente de doses dentro do esquema posológico recomendado, é raro o aparecimento de reações adversas graves. Raramente foi relatado íleo paralítico não obstrutivo, em associação ao uso do verapamil, que foi reversível com a descontinuação do verapamil. As seguintes reações adversas, com incidência > 1% ou < 1%, mas nitidamente relacionadas ao medicamento, foram relatadas nos estudos clínicos em 4954 pacientes incidência > 1% e ≤ 7,3% obstipação (7,3%), tontura (3,3%), náusea (2,7%), hipotensão (2,5%), cefaleia (2,2%), edema (1,9%), edema pulmonar (1,8%), fadiga (1,7%), dispneia (1,4%), bradicardia < 50 bat/min. (1,4%), bloqueio AV total (1°, 2° ou 3° grau) (1,2%), exantema (1,2%), rubor facial (0,6%).
As seguintes reações adversas relatadas com incidência ≤ 1% ocorreram em condições de estudos clínicos abertos ou de relatos espontâneos, nos quais a relação causal é duvidosa; eles são relacionados para alertar o médico quanto a uma possível relação causal:
Cardiovasculares: angina pectoris, dissociação atrioventricular, dor torácica, claudicação, infarto do miocárdio, palpitações, púrpura (vasculites), síncope.

Sistema nervoso: acidente vascular cerebral, confusão, distúrbios do equilíbrio, insônia, dores musculares, parestesias, sintomas psicóticos, instabilidade, sonolência.
Gastrintestinal: diarreia, boca seca, desconforto gastrintestinal, hiperplasia gengival.

Sistema hematológico e linfático: equimoses.

Pele: artralgia e erupção cutânea, exantema, queda de cabelos, hiperceratose, máculas, sudorese, urticária, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Órgãos dos sentidos: visão embaçada, zumbidos.

Urogenitais: ginecomastia, impotência, galactorreia com hiperprolactinemia, poliúria, pequenas perdas sanguíneas intermenstruais.

Tratamento das reações adversas cardiovasculares agudas: a frequência das reações adversas cardiovasculares que requerem tratamento é muito baixa e, por isso, a experiência com seu tratamento é limitada. Sempre que ocorrer hipotensão grave ou bloqueio AV total após administração oral do verapamil, devem ser aplicadas imediatamente as medidas de emergência apropriadas como, por exemplo, a administração intravenosa de cloridrato de isoproterenol, bitartarato de norepinefrina, sulfato de atropina (todos nas doses habituais) ou gluconato de cálcio (solução a 10%). Em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, para manter a pressão sanguínea, deve-se utilizar agentes alfa-adrenérgicos (cloridrato de fenilefrina, bitartarato de metaraminol ou cloridrato de metoxamina), devendo ser evitado o uso de isoproterenol e norepinefrina. Em caso de necessidade de suporte adicional podem ser administrados cloridrato de dopamina ou cloridrato de clobutamida. O tratamento e as doses devem depender da gravidade da situação clínica e do julgamento e experiência do médico assistente.

POSOLOGIA
As doses de cloridrato de verapamil devem ser individualizadas por titulação e administradas de preferência com a alimentação. Os comprimidos devem ser deglutidos com um pouco de água, sem serem mastigados.
A dose inicial usualmente recomendada para adultos é de 240 mg, dividida em 2 ou 3 tomadas, aumentando-se a dose diariamente. A dose diária total para a maioria dos pacientes encontra-se na faixa de 320 a 480 mg/dia.
Para os pacientes que apresentam uma resposta acentuada ao verapamil (idosos, pessoas debilitadas, de baixos peso e estatura, etc.), uma dose diária inicial de 120 mg pode ser usada.
Em geral, o efeito máximo das doses administradas torna-se aparente durante as primeiras 24 a 48 horas de terapia, mas deve-se observar que nesse período, a meia-vida do verapamil aumenta, podendo, portanto, retardar a resposta terapêutica.

SUPERDOSAGEM
A superdose de verapamil pode causar hipotensão pronunciada, bradicardia e anormalidades do sistema de condução (por ex.: ritmo juncional com dissociação AV e bloqueio de alto grau, incluindo assistolia). Podem ser evidenciados outros sintomas secundários à hipotensão (por ex.: acidose metabólica, hiperglicemia, hiperpotassemia, disfunção renal e convulsões).
Todos os casos de superdose devem ser tratados em regime de terapia intensiva, e os pacientes devem ser mantidos em observação por pelo menos 48 horas, sob cuidados hospitalares. Sabe-se que o verapamil diminui o trânsito gastrintestinal, podendo haver acúmulo dentro do estômago e intestino, que não é visível pela radiografia comum, nem pode ser eliminado pelas medidas habituais de esvaziamento gástrico. A endoscopia deve ser considerada em casos de superdose maciça quando os sintomas se prolongam demasiadamente, em um período a ser estabelecido pelo médico.
Em caso de superdosagem devem ser tomadas medidas de suporte, tais como estimulação beta-adrenérgica ou administração de solução parenteral de cálcio. Tais medidas podem aumentar o fluxo do íon cálcio através dos canais lentos e têm sido utilizadas no tratamento da superdosagem com o verapamil. No caso de ocorrerem reações hipotensoras clinicamente significativas ou bloqueio AV de alto grau permanente, devem ser utilizados agentes vasopressores ou marca-passo cardíaco, respectivamente.
Em caso de assistolia, devem ser tomadas medidas recomendadas, incluindo ressuscitação cardiopulmonar.
Antídoto específico: cálcio; ex. 10-20 ml em uma solução intravenosa de gluconato de cálcio a 10% (2,25-4,5 mmol), caso necessário, repetir as doses ou como infusão gota a gota (ex. 5 mmol/h). Medidas adicionais eventualmente necessárias.
Em bloqueio AV de II e III graus, bradicardia sinusal e assistolia, podem ser cogitados o uso de atropina, isoprenalina, orciprenalina ou tratamento com marca-passo.
Dopamina, dobutamina e noradrenalina, podem ser utilizadas a critério médico em casos de hipotensão arterial.
Se, todavia, forem observados sintomas de insuficiência miocárdica: dopamina, dobutamina e, caso necessário, repetir a injeção de cálcio, eventualmente amiodarona em combinação com isoproterenol.

PACIENTES IDOSOS
As doses de cloridrato de verapamil devem ser individualizadas por titulação. Para os pacientes idosos que apresentam uma resposta acentuada ao verapamil, recomenda-se uma dose diária inicial de 120 mg (40 mg, 3 vezes ao dia). A apresentação em comprimidos revestidos sulcados (80 mg) permite o fracionamento e a titulação da dosagem, podendo-se, a critério médico, estabelecer a partir disso a dose melhor tolerada a ser mantida.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS - 1.0573.0389

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP 30.138

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Via Dutra, km 222,2
Guarulhos - SP
CNPJ 60.659.463/0001-91
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Biosintética Farmacêutica Ltda.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

Número de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.

CAC
Central de atendimento a clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 18:00 h (seg. a sex.)

PH 4984 - BU 01 - SAP 4432700 (D) 08/12

IMPRESSÃO: PRETO
1 Pré-dobra horizontal