

**cloridrato de verapamil**

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.  
Comprimidos Revestidos de Liberação Retardada  
120 mg

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**cloridrato de verapamil**

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

**APRESENTAÇÃO**

Comprimidos revestidos de liberação retardada de 120 mg: embalagem com 20 comprimidos.

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de liberação retardada contém:

cloridrato de verapamil.....120 mg  
(equivalente a 111 mg de verapamil)

Excipientes: alginato de sódio, hipromelose, celulose microcristalina, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco e dióxido de titânio.

**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento 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 nas Síndromes de Wolff-Parkinson-White ou Lown-Ganong-Levine.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Um estudo clínico fase IV que envolveu 4247 pacientes com hipertensão leve, moderada ou grave, teve como objetivo estudar a eficácia anti-hipertensiva e a tolerabilidade do cloridrato de verapamil.

De acordo com o estudo, a monoterapia com cloridrato de verapamil normalizou a pressão arterial diastólica (< 90 mm Hg) em 90% dos pacientes com hipertensão leve, 70% com hipertensão moderada e 61% com hipertensão grave. A tolerabilidade cardíaca e extracardíaca com o cloridrato de verapamil foi boa e a média da frequência cardíaca foi levemente reduzida e nenhum dos pacientes desenvolveu bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau<sup>1</sup>. Estudo duplo-cego de 6 semanas, 28 pacientes hipertensos estágios I-II foram randomizados para verapamil 160 mg 3x/dia ou nifedipina 20 mg 2x/dia.

Verapamil reduziu PAD média significativamente mais que nifedipina, com efeitos colaterais mais incidentes no grupo nifedipina que no grupo verapamil. Em conclusão, verapamil tem uma eficácia anti-hipertensiva superior à nifedipina<sup>2</sup>.

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

O efeito antianginoso de verapamil 120 mg 3x/dia ao longo de 1 ano de tratamento foi avaliado em 11 pacientes com angina de esforço induzida. A tolerância do teste de esforço foi de 531,8 +/- 123,0 kg/min no grupo placebo e 763,6 +/- 124,7 kg/min no grupo verapamil (p < 0,001), demonstrando a eficácia antianginosa do medicamento. Os benefícios no tratamento a curto prazo são sustentados mesmo após 1 ano de tratamento<sup>4</sup>.

Outro estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado avaliou a redução da frequência de episódios anginosos, o consumo de nitroglicerina e a tolerância ao esforço em 26 pacientes com angina estável em uso de verapamil 480 mg/dia.

Houve redução de 5,6 +/- 7,3 para 2,2 +/- 3,9 episódios de angina por semana (p < 0,001) e redução no consumo de nitroglicerina de 3,4 +/- 4,9 para 1,2 +/- 2,5 comprimidos por semana (p < 0,05) no grupo verapamil comparado com placebo.

O tempo de esforço aumentou de 6,4 +/- 2,1 minutos e foram observados menos episódios de infradesnívelamento de segmento ST no pico do esforço (p < 0,05), sugerindo uma favorável redistribuição do fluxo sanguíneo coronário para zona isquêmica<sup>5</sup>.

Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado avaliou durante 4 meses a efetividade e segurança de verapamil em 11 pacientes com episódios frequentes de taquicardia paroxística supraventricular (TPSV). Os episódios de TPSV diminuíram significativamente no grupo verapamil em relação ao placebo (p < 0,05), demonstrando que verapamil oral é seguro e efetivo no tratamento a longo prazo de pacientes com taquicardia paroxística supraventricular<sup>6</sup>.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

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

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

### Estudos pré-clínicos

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

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

#### Farmacodinâmica

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

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

Reduz a exigência de oxigênio do miocárdio diretamente através da intervenção em processos metabólicos consumidores de energia no músculo cardíaco, e indiretamente por redução da pós-carga.

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

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

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

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

##### - Segurança e eficácia clínica:

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

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

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 uma mistura racêmica que contém porções iguais de R-enantiômeros e S-enantiômeros. O cloridrato de verapamil é extensivamente metabolizado. O norverapamil é um dos 12 metabólitos identificados na urina que possui 10% a 20% da ação farmacológica e faz parte de 6% da droga excretada na urina.

As concentrações de norverapamil e verapamil no estado estacionário após múltiplas doses diárias alcançadas após 3 a 4 dias no plasma são similares.

**Absorção:** Mais de 90% da dose de cloridrato de verapamil é rapidamente absorvida pelo intestino delgado após a administração oral. A disponibilidade sistêmica média do composto inalterado depois de uma única dose oral é de aproximadamente 32%, 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 quatro a cinco horas após a administração do comprimido revestido. O pico plasmático de norverapamil é alcançado aproximadamente 5 horas após administração da dose. A presença de alimentos não afeta a biodisponibilidade de verapamil.

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

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

Em homens saudáveis, o cloridrato de verapamil administrado por via oral, sofre extenso metabolismo no fígado, sendo identificados 12 metabólitos, a maior parte deles só vestígios. Os principais metabólitos foram identificados como diferentes produtos N e O dealquilados do verapamil.

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

**Eliminação:** a meia-vida de eliminação é de 3 a 7 horas. O cloridrato de verapamil e seus metabólitos são eliminados principalmente por via renal. Somente 3 a 4% são eliminados sob a forma inalterada. Cerca de 50% da dose é eliminada via renal em 24 horas e 70% em cinco dias. Até 16% da dose é eliminada nas fezes. O clearance total de verapamil é tão alto quanto o fluxo sanguíneo hepático, aproximadamente 1 L/h/Kg (variação: 0,7 – 1,3 L/h/Kg).

#### **Populações especiais**

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

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

**Uso em 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.

**Uso em 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 cloridrato de verapamil nessa população deve ser usado com cuidado.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado para 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.
- Combinação com medicamentos contendo ivabradina.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Infarto agudo do miocárdio**

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

##### **Bloqueio cardíaco / bloqueio AV de primeiro grau/ bradicardia/ assistolia**

O cloridrato de verapamil age sobre os nódulos de AV e SA e prolonga o tempo de condução átrioventricular. 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 evoluir para bloqueio AV de segundo ou terceiro grau, bradicardia e em casos extremos, assistolia. Isso é mais provável de ocorrer em pacientes com doença do nó sinusal, que é mais comum em pacientes idosos. Em pacientes que não possuem essa doença, assistolia é geralmente de curta duração (alguns segundos ou menos) com retorno espontâneo do ritmo normal. Se o retorno não ocorrer rapidamente, deve ser iniciado tratamento adequado imediatamente.

##### **Antiarrítmicos, betabloqueadores**

Potencialização mútua de efeitos cardiovasculares (grau superior bloqueio AV, grau superior de frequência cardíaca indução de insuficiência cardíaca e hipotensão potencializada).

Bradicardia assintomática (36 batidas/minuto) com uso de marca-passo atrial (wandering atrial pacemaker) foram observados em um paciente recebendo concomitantemente colírio de timolol (bloqueador beta adrenérgico) e cloridrato de verapamil oral.

##### **Digoxina**

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

##### **Insuficiência cardíaca**

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

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

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 6. 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 cautela em pacientes com função hepática alterada. Nestes casos a dose deve ser ajustada cuidadosamente.

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

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

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

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

**Lactação:** o cloridrato de verapamil atravessa a barreira placentária e pode ser medido no cordão umbilical. O cloridrato de verapamil/metabólitos são excretados no leite humano. Dados limitados para administração oral têm mostrado que a dose relativa do verapamil no lactante é baixa (0,1 – 1% da dose oral da mãe) e que o uso de verapamil pode ser compatível com amamentação. O risco para recém-nascido não pode ser excluído. Devido ao potencial de sérias reações adversas em lactentes, o verapamil deve ser usado durante a lactação somente se for essencial para bem-estar da mãe.

Categoria de risco na gravidez: **C**

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

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas:** devido ao seu efeito anti-hipertensivo e dependendo da resposta individual, o cloridrato de 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. O verapamil pode aumentar o nível de álcool no sangue e retardar sua eliminação, com isso, os efeitos do álcool podem ser exacerbados.

**Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente no início do tratamento, ao aumentar a dose, ao migrar de outra terapia medicamentosa ou quando álcool for consumido concomitantemente.**

**Atenção:** Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos metabólicos *in vitro* indicam que o verapamil é metabolizado pelo citocromo P450, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C18. O verapamil mostrou ser um inibidor das enzimas CYP3A4 e P-glicoproteínas (P-gp). Interações clinicamente significativas foram relatadas com os inibidores de CYP3A4, com elevação de níveis plasmáticos do verapamil, enquanto os indutores de CYP3A4 causaram redução dos níveis plasmáticos do verapamil. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto às interações medicamentosas. A coadministração de verapamil e medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A4 ou pelo substrato P-gp pode estar associado a elevações na concentração do fármaco que pode aumentar ou prolongar concomitantemente o efeito terapêutico ou reações adversas.

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

### Potenciais interações medicamentosas

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

|                                                |                                                                                                                                                      |                                                                                                                |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| eritromicina                                   | Possível aumento dos níveis de verapamil                                                                                                             | ---                                                                                                            |
| rifampicina                                    | Diminui ASC (~97%), Cmax (~94%) e biodisponibilidade oral (~92%) do verapamil                                                                        | o efeito hipotensor do verapamil pode ser reduzido.                                                            |
| telitromicina                                  | Possível aumento dos níveis de verapamil                                                                                                             | ---                                                                                                            |
| <b>Antineoplásicos</b>                         |                                                                                                                                                      |                                                                                                                |
| doxorrubicina                                  | Aumenta ASC (104%) e Cmax (61%) da doxorrubicina com a administração oral de verapamil                                                               | Em pacientes com carcinoma pulmonar de células pequenas                                                        |
| <b>Barbitúricos</b>                            |                                                                                                                                                      |                                                                                                                |
| fenobarbital                                   | Aumenta a depuração do verapamil oral (~5 vezes)                                                                                                     | ---                                                                                                            |
| <b>Benzodiazepínicos e outros ansiolíticos</b> |                                                                                                                                                      |                                                                                                                |
| bupirona                                       | Aumenta ASC e Cmax da bupirona em 3-4 vezes                                                                                                          | ---                                                                                                            |
| midazolam                                      | Aumenta ASC (~3 vezes) e Cmax (~2 vezes) do midazolam                                                                                                | ---                                                                                                            |
| <b>Betabloqueadores</b>                        |                                                                                                                                                      |                                                                                                                |
| metoprolol                                     | Aumenta ASC (~32.5%) e Cmax (~41%) do metoprolol em pacientes com angina                                                                             | Ver item Advertências e Precauções                                                                             |
| propranolol                                    | Aumenta ASC (65%) e Cmax. (94%) de propranolol em pacientes com angina                                                                               |                                                                                                                |
| <b>Glicosídeos Cardíacos</b>                   |                                                                                                                                                      |                                                                                                                |
| digitoxina                                     | Diminui depuração total (~27%) e depuração extra-renal (~29%) da digitoxina                                                                          | ---                                                                                                            |
| digoxina                                       | Indivíduos saudáveis: aumenta Cmax da digoxina em ~ 44%, aumenta C12h da digoxina (~53%), Css da digoxina em ~44%, e aumenta ASC da digoxina em ~50% | Reduzir a dose de digoxina.<br>Ver item Advertências e Precauções                                              |
| <b>Antagonista de Receptor H2</b>              |                                                                                                                                                      |                                                                                                                |
| cimetidina                                     | Aumenta ASC de R-(25%) e S-(40%) verapamil, com correspondente diminuição da depuração de R- e S-verapamil                                           | ---                                                                                                            |
| <b>Imunológicos</b>                            |                                                                                                                                                      |                                                                                                                |
| ciclosporina                                   | Aumenta ASC, Css, Cmax de ciclosporina em ~45%                                                                                                       | ---                                                                                                            |
| everolimus                                     | Everolimus: Aumento ASC (~3,5 vezes) e Cmax (~2,3 vezes) Verapamil: Aumento C residual (~2,3 vezes)                                                  | Determinação da concentração e ajuste da dose de everolimus pode ser necessária                                |
| sirolimus                                      | Aumenta ASC (~2,2 vezes; S – verapamil aumenta ASC (~1,5 vezes)                                                                                      | Determinação da concentração e ajuste da dose de everolimus pode ser necessária                                |
| tacrolimus                                     | Possível aumento do nível de tacrolimus                                                                                                              | ---                                                                                                            |
| <b>Agentes redutores de lipídeos</b>           |                                                                                                                                                      |                                                                                                                |
| atorvastatina                                  | Possível aumento dos níveis de atorvastatina<br>Aumenta ASC ~(~43%) de verapamil                                                                     | Segue adiante informação adicional                                                                             |
| lovastatina                                    | Possível aumento dos níveis de lovastatina<br>Aumenta ASC (~ 63%) e Cmax (~32%) de verapamil                                                         |                                                                                                                |
| sinvastatina                                   | Aumenta ASC (~2,6 vezes), Cmax (~4,6 vezes) de sinvastatina                                                                                          |                                                                                                                |
| <b>Agonistas do receptor de serotonina</b>     |                                                                                                                                                      |                                                                                                                |
| almotriptana                                   | Aumenta ASC (~20%) e Cmax (~24%) de almotriptana                                                                                                     | ---                                                                                                            |
| <b>Uricosúricos</b>                            |                                                                                                                                                      |                                                                                                                |
| sulfinpirazona                                 | Aumenta a depuração do verapamil oral (~3 vezes) e diminui biodisponibilidade (~60%)                                                                 | o efeito hipotensor do verapamil pode ser reduzido                                                             |
| <b>Anticoagulantes</b>                         |                                                                                                                                                      |                                                                                                                |
| dabigatrana                                    | Aumento de dabigatrana (Cmax de até 90%) e ASC (até 70%)                                                                                             | O risco de sangramento pode aumentar.<br>Pode ser necessário reduzir a dose de dabigatrana quando administrada |

|                                                  |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |                                                                                                                                                                                               | concomitantemente com cloridrato de verapamil de uso oral. Ver a bula de dabigatana.                                                                                                                                                                    |
| outros anticoagulantes orais diretos (AODs)      | Aumento na absorção de AODs desde que estes sejam substratos P-gp e, se aplicável, eliminação reduzida de AODs que são metabolizados por CYP3A4, pode aumentar a biodisponibilidade dos AODs. | Alguns dados sugerem um possível aumento do risco de sangramento especialmente em pacientes com este fator de risco. A dose de AOD com verapamil por via oral pode precisar ser reduzida (Verificar a bula dos DOAC para instruções sobre a posologia). |
| <b>Outras terapias cardíacas</b>                 |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ivabradina                                       | O uso concomitante de ivabradina e verapamil é contraindicado pelo risco de acentuação da bradicardia                                                                                         | Ver CONTRAINDICAÇÕES                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Outros</b>                                    |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| suco de grapefruit (toranja e pomelo)            | Aumenta ASC de R-(~49%) e S-(~37%) verapamil<br>Aumenta Cmax de R-(~75%) e S-(~51%) verapamil                                                                                                 | Meia vida de eliminação e depuração renal não afetadas.<br>Suco de grapefruit não deve ser ingerido junto com verapamil.                                                                                                                                |
| erva de São João ( <i>Hypericum perforatum</i> ) | Diminui ASC de R-(~78%) e S-(~80%) verapamil, com correspondente redução da Cmax                                                                                                              | ---                                                                                                                                                                                                                                                     |

#### Outras interações medicamentosas e informações adicionais

**Agentes antivirais anti-HIV:** devido ao potencial inibitório metabólico de alguns dos agentes antivirais anti-HIV, tais como o ritonavir, as concentrações plasmáticas do verapamil podem aumentar. Deve-se ter cuidado ou a dose do verapamil deve ser diminuída.

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

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

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

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

**Inibidores da HMG Co-A Redutase (“estatinas”):** o tratamento com inibidores da HMG Co-A redutase (por exemplo, sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina) em pacientes que estão fazendo uso de verapamil deve ser iniciado na menor dose possível e ser aumentada gradualmente. Se o verapamil for administrado a pacientes que já fazem uso de um inibidor de HMG Co-A redutase (por exemplo, sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina), deve-se considerar uma redução na dose da estatina e reajustar a dose de acordo com as concentrações de colesterol no sangue.

**Fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina:** esses medicamentos não são metabolizados pelo CYP3A4; portanto, a probabilidade de interagir com o verapamil é menor.

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

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e da umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação

**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 e organolépticas:** comprimidos revestidos, de cor branca, circulares, biconvexos e com vinco em um dos lados.

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O cloridrato de verapamil deve ser administrado, via oral, de preferência com a alimentação ou logo após. Os comprimidos devem ser deglutidos com um pouco de água, sem serem mastigados nem chupados.

A dose 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 alcança o pico de concentração plasmática após 4 a 5 horas da administração do medicamento.

A estimativa da dose liberada por unidade de tempo do cloridrato de verapamil 120 mg comprimidos revestidos de liberação retardada é:

| Tempo de liberação do medicamento | Dose liberada do medicamento (%) após administração |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1 hora                            | 7,5% a 20%                                          |
| 2 horas                           | 21% a 35%                                           |
| 4 horas                           | 36% a 56%                                           |
| 8 horas                           | Mínimo 70%                                          |
| 10 horas                          | Mínimo 80%                                          |

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

Para pacientes que requerem altas doses (ex.: 240 mg a 480 mg de cloridrato de verapamil por dia) formulações com maior quantidade do princípio ativo disponível deve ser administrada.

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

Isquemia miocárdica, taquicardias supraventriculares paroxísticas, “flutter” atrial e fibrilação atrial: 120 mg a 480 mg divididos em 1 ou 2 doses.

Hipertensão: 120 mg a 480 mg divididos em 1 ou 2 doses.

**Pacientes com disfunção hepática:** o metabolismo da droga pode ser retardado ou diminuído dependendo da gravidade da lesão do fígado, podendo potencializar ou prolongar os efeitos do 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:** Ver item 4. Advertências e precauções. O cloridrato de verapamil deve ser usado com cautela e com acompanhamento cuidadoso de pacientes com comprometimento da função renal.

**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 comuns** ( $\geq 1/10$ ); **comuns** ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); **incomuns** ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); **raras** ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); **muito raras** ( $< 1/10.000$ ); **reações desconhecidas (não pode ser estimada pela informação disponível)**.

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

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

| Sistemas                                                    | Comuns              | Incomuns                   | Raras              | Desconhecidas                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alterações no Sistema imunológico</b>                    | ---                 | ---                        | ---                | Hipersensibilidade                                                                                                                  |
| <b>Alterações no Sistema nervoso</b>                        | Cefaleia, tontura   | ---                        | Parestesia, tremor | Reação extrapiramidal; paralisia <sup>1</sup> (tetraparesia); convulsões.                                                           |
| <b>Alterações nutricionais e do metabolismo</b>             | ---                 | ---                        | ---                | Hipercalemia                                                                                                                        |
| <b>Alterações psiquiátricas</b>                             | ---                 | ---                        | Sonolência         |                                                                                                                                     |
| <b>Alterações do ouvido e do labirinto</b>                  | ---                 | ---                        | Zumbido            | Vertigem                                                                                                                            |
| <b>Alterações cardíacas</b>                                 | Bradicardia         | Palpitações<br>taquicardia | ---                | Bloqueio atrioventricular (primeiro, segundo e terceiro grau), bradicardia sinusal, parada sinusal, falência cardíaca, assistolia.  |
| <b>Alterações no Sistema vascular</b>                       | Hipotensão, rubor   | ---                        | ---                | ---                                                                                                                                 |
| <b>Alterações respiratórias, torácicas e mediastínicas.</b> | ---                 | ---                        | ---                | Broncoespasmo<br>dispnéia                                                                                                           |
| <b>Alterações no Sistema gastrointestinal</b>               | Constipação, náusea | Dor abdominal              | Vômitos            | Desconforto abdominal, hiperplasia gengival, íleo paralítico                                                                        |
| <b>Alterações na pele e tecidos subcutâneos</b>             | ---                 | ---                        | Hiperhidrose       | Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupção cutânea maculopapular, alopecia, urticária, púrpura e prurido. |
| <b>Alterações no Sistema músculo - esquelético</b>          | ---                 | ---                        | ---                | Fraqueza muscular, mialgia e artralgia.                                                                                             |
| <b>Alterações no Sistema reprodutor e mama</b>              | ---                 | ---                        | ---                | Disfunção erétil, ginecomastia e galactorréia.                                                                                      |
| <b>Condições gerais</b>                                     | Edema periférico    | Fadiga                     | ---                | ---                                                                                                                                 |

|                 |     |     |     |                                                                  |
|-----------------|-----|-----|-----|------------------------------------------------------------------|
| Em investigação | --- | --- | --- | Aumento de prolactina plasmática e aumento de Enzimas hepáticas. |
|-----------------|-----|-----|-----|------------------------------------------------------------------|

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

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

### Sintomas

A superdosagem com verapamil pode causar hipotensão, bradicardia até bloqueio atrioventricular de alto grau e parada sinusal, hiperglicemia, estupor e acidose metabólica. Fatalidades já ocorreram como resultado de superdosagem.

### Tratamento

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

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

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

O cloridrato de verapamil não pode ser removido por hemodiálise.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0640

Registrado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar  
São Paulo - SP  
CNPJ 60.659.463/0029-92  
Indústria Brasileira

Produzido por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
São Paulo – SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**



### Histórico de Alterações da Bula

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                                                                  | Dados da petição/notificação que altera a bula |                  |         |                   | Dados das alterações de bulas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |                                                    |
|-------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|---------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                                                          | Data do expediente                             | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                         |
| 03/04/2025                    | -                | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12 | NA                                             | NA               | NA      | NA                | <p><b>VP</b></p> <p>I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>III. DIZERES LEGAIS</p> <p><b>VPS</b></p> <p>I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>III. DIZERES LEGAIS</p> | VP/VPS           | Comprimido revestido de liberação retardada 120 mg |
| 24/03/2022                    | 1359183/22-1     | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12 | NA                                             | NA               | NA      | NA                | <p><b>VPS</b></p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | VPS              | Comprimido revestido de liberação retardada 120 mg |

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                                                       | Dados da petição/notificação que altera a bula |                  |                                                                                                                           |                   | Dados das alterações de bulas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |                                                          |
|-------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                                               | Data do expediente                             | Nº do expediente | Assunto                                                                                                                   | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                               |
| 04/06/2019                    | 0495998/19-1     | 10452-<br>GENÉRICO-<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | 12/12/2018                                     | 1212103/18-7     | 1959 -<br>GENÉRICO -<br>Solicitação de<br>Transferência de<br>Titularidade de<br>Registro<br>(Incorporação de<br>Empresa) | 04/02/2019        | <b>VP</b><br>III – DIZERES LEGAIS<br><b>VPS</b><br>6.INTERAÇÕES<br>MEDICAMENTOSAS<br>9.REAÇÕES ADVERSAS<br>III – DIZERES LEGAIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | VP/VPS           | Comprimido revestido de<br>liberação retardada<br>120 mg |
| 09/01/2019                    | 0017836/19-5     | 10452-<br>GENÉRICO-<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | N/A                                            | N/A              | N/A                                                                                                                       | N/A               | <b>VP</b><br>1.PARA QUE ESTE<br>MEDICAMENTO É INDICADO?<br>2.COMO ESTE<br>MEDICAMENTO FUNCIONA?<br>3.QUANDO NÃO DEVO USAR<br>ESTE MEDICAMENTO?<br>4.O QUE DEVO SABER ANTES<br>DE USAR ESTE<br>MEDICAMENTO?<br>6.COMO DEVO USAR ESTE<br>MEDICAMENTO?<br>8.QUAIS OS MALES QUE<br>ESTE MEDICAMENTO PODE<br>ME CAUSAR?<br>9.O QUE FAZER SE ALGUÉM<br>USAR UMA QUANTIDADE<br>MAIOR DO QUE A INDICADA<br>DESTE MEDICAMENTO?<br><b>VPS</b><br>1.INDICAÇÕES<br>3.CARACTERÍSTICAS<br>FARMACOLÓGICAS<br>4.CONTRAINDICAÇÕES<br>5.ADVERTÊNCIAS E<br>PRECAUÇÕES<br>6.INTERAÇÕES<br>MEDICAMENTOSAS<br>7.CUIDADOS DE<br>ARMAZENAMENTO DO<br>MEDICAMENTO<br>8.POSOLOGIA E MODO DE<br>USAR | VP/VPS           | Comprimido revestido de<br>liberação retardada<br>120 mg |

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                                              | Dados da petição/notificação que altera a bula |                  |         |                   | Dados das alterações de bulas          |                  |                                                          |
|-------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|---------|-------------------|----------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                                      | Data do expediente                             | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula                          | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                               |
|                               |                  |                                                                              |                                                |                  |         |                   | 9.REAÇÕES ADVERSAS<br>10.SUPERDOSE     |                  |                                                          |
| 10/06/2014                    | 0460847/14-0     | 10459 -<br>GENÉRICO -<br>Inclusão Inicial de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | N/A                                            | N/A              | N/A     | N/A               | VERSÃO INICIAL<br>(BULÁRIO ELETRÔNICO) | VP/VPS           | Comprimido revestido de<br>liberação retardada<br>120 mg |