

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Manidón 2,5 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 2 ml contiene 5 mg de verapamilo (como hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada ampolla contiene 17 mg de cloruro de sodio, lo que equivale a 0,29 mmol (6,69 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable acuosa, transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

El verapamilo solución inyectable está indicado en adultos y niños para el tratamiento de las taquicardias supraventriculares, incluido:

- Taquicardia supraventricular paroxística, incluso la asociada con vías accesorias de conducción (síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome de Lown-Ganong-Levine). Cuando clínicamente esté justificado, se realizarán, como primera medida, maniobras tendentes a estimular el tono vagal.

- Flutter o fibrilación auricular, excepto cuando se asocien a la existencia de vías accesorias de conducción (síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome de Lown-Ganong-Levine).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

Dosis inicial: 5-10 mg (0,075-0,15 mg/kg de peso corporal) en bolo intravenoso durante al menos dos minutos.

Si con la dosis anterior no es suficiente, se administrarán 10 mg (0,15 mg/kg) 30 minutos después de la primera.

Poblaciones especiales

Población pediátrica:

De 0 a 1 año: Dosis inicial: 0,1-0,2 mg/kg de peso corporal (rango normal de dosis única: 0,75-2 mg), que debe ser administrada como bolo intravenoso durante al menos dos minutos bajo monitorización electrocardiográfica continua. Si la respuesta inicial no es adecuada, se repetirá la misma dosis a los 30 minutos.

De 1 a 15 años: Dosis inicial: 0,1-0,3 mg/kg de peso corporal (rango normal de dosis única: 2-5 mg), administrada como bolo intravenoso al menos durante dos minutos. No exceder de 5 mg. Si la respuesta inicial no es adecuada, se repetirá la misma dosis a los 30 minutos.

Pacientes de edad avanzada:

Se debe administrar la dosis durante al menos tres minutos para reducir al mínimo los efectos adversos del fármaco.

Insuficiencia renal

El verapamilo debe utilizarse con precaución y con una estrecha vigilancia de los pacientes con alteración de la función renal (ver sección 4.4 y 5.2)

Insuficiencia hepática

El verapamilo debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática. (ver sección 4.4 y 5.2).

Forma de administración

El verapamilo se debe administrar como una inyección intravenosa lenta durante al menos un periodo de dos minutos bajo una continua monitorización de la presión arterial y del electrocardiograma.

Para ver precauciones especiales de manipulación, ver secciones 6.2 y 6.6

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al hidrocloreto de verapamilo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Shock cardiogénico.
- Hipotensión severa.
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado (excepto en pacientes con un marcapasos artificial implantado).
- Síndrome del seno enfermo (excepto en pacientes con un marcapasos artificial implantado).
- Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida de menos de 35%, y/o presión de enclavamiento pulmonar por encima de 20 mmHg (excepto cuando sea secundaria a una taquicardia supraventricular susceptible a la terapia con verapamilo).
- Pacientes con flutter o fibrilación auricular que tengan un tracto AV accesorio de conducción (síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome de Lown-Ganong-Levine). Estos pacientes están en riesgo de desarrollar taquicardia ventricular incluyendo fibrilación ventricular si se les administra hidrocloreto de verapamilo.
- Pacientes que estén recibiendo bloqueantes beta-adrenérgicos intravenosos (por ejemplo, propanolol). El hidrocloreto de verapamilo intravenoso y los bloqueantes beta-adrenérgicos intravenosos no deben ser administrados con estrecha proximidad entre sí (con pocas horas de diferencia), ya que ambos pueden tener un efecto depresor en la contractilidad miocárdica y en la conducción AV.
- Taquicardia ventricular: la administración intravenosa del hidrocloreto de verapamilo a pacientes con taquicardia ventricular de complejo ancho (QRS > 0,12 segundos) puede dar como resultado un marcado deterioro hemodinámico y fibrilación ventricular. Un apropiado diagnóstico pre-

tratamiento y la diferenciación de la taquicardia supraventricular de complejo ancho es imprescindible en la sala de urgencias.

- Combinación con ivabradina (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El verapamilo inyectable deberá ser administrado en inyección intravenosa lenta, durante un tiempo no inferior a dos minutos y bajo control continuo de la presión sanguínea y del electrocardiograma.

Una pequeña proporción de pacientes tratados con hidrocloreto de verapamilo respondió con reacciones adversas amenazantes para la vida, incluyendo un ritmo ventricular rápido (en flutter o fibrilación auricular en presencia de una vía accesoria de conducción), hipotensión marcada o bradicardia/asístole extrema.

Infarto agudo de miocardio

Usar con precaución en la fase aguda del infarto de miocardio complicado con bradicardia, hipotensión marcada, o disfunción ventricular izquierda.

Bloqueo cardíaco/Bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado/Bradicardia/ Asístole

El hidrocloreto de verapamilo afecta a los nódulos AV y SA y prolonga el tiempo de conducción AV. Usar con precaución, ya que el desarrollo del bloqueo AV de segundo o tercer grado (contraindicación) o el bloqueo de rama unifascicular, bifascicular o trifascicular requieren la interrupción de las dosis siguientes de hidrocloreto de verapamilo y la instauración de una terapia adecuada, si fuera necesario.

El hidrocloreto de verapamilo afecta a los nódulos AV y SA y puede producir raramente un bloqueo AV de segundo o tercer grado, bradicardia y, en casos extremos, asístole. Esto es más probable que ocurra en pacientes con el síndrome del seno enfermo (enfermedad del nódulo SA), el cual es más común en pacientes de edad avanzada.

La asístole en aquellos pacientes que no tengan el síndrome del seno enfermo es normalmente de corta duración (unos pocos segundos o menos), con un retorno espontáneo al nódulo AV o al ritmo sinusal normal. Si esto no ocurre rápidamente, se deberá iniciar inmediatamente un tratamiento adecuado. Ver sección 4.8.

Antiarrítmicos, beta-bloqueantes

Potenciación mutua de los efectos cardiovasculares (bloqueo AV de grado elevado, descenso de la frecuencia cardíaca en un grado elevado, inducción de la insuficiencia cardíaca y potenciación de la hipotensión). En un paciente que recibió gotas para los ojos con timolol (un bloqueante beta-adrenérgico) de manera concomitante con hidrocloreto de verapamilo oral, se observó una bradicardia asintomática (36 latidos/minuto) con un ritmo auricular irregular.

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca en aquellos pacientes con una fracción de eyección superior al 35% debe ser compensada antes de comenzar el tratamiento con verapamilo y ser adecuadamente tratada durante el mismo.

Hipotensión

El hidrocloreto de verapamilo intravenoso a menudo produce un descenso en la presión arterial por debajo de los niveles basales que suele ser transitoria y asintomática, pero puede dar lugar a mareos.

Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa (“estatinas”) – ver sección 4.5

Trastornos de transmisión neuromuscular

El hidrocloreuro de verapamilo debe utilizarse con precaución en presencia de enfermedades en las que la transmisión neuromuscular está afectada (miastenia gravis, síndrome Lambert-Eaton, distrofia muscular avanzada de Duchenne) y en pacientes con tumores supratentoriales.

Antiarrítmicos

Digitalis

El hidrocloreuro de verapamilo intravenoso ha sido administrado de manera concomitante con preparaciones digitálicas. Debido a que ambos fármacos disminuyen la conducción AV, se debe monitorizar a los pacientes por un posible bloqueo AV o una bradicardia excesiva.

Reducir la dosis de digoxina si se administra de manera concomitante con verapamilo. Ver sección 4.5.

Quinidina

El hidrocloreuro de verapamilo intravenoso ha sido administrado a un pequeño número de pacientes que estaban recibiendo quinidina por vía oral. Se han reportado unos pocos casos de hipotensión en dichos pacientes. Se debe tener cuidado, por tanto, cuando se emplee esta combinación de fármacos.

Flecainida

Un estudio en voluntarios sanos mostró que la administración concomitante de flecainida e hidrocloreuro de verapamilo puede tener efectos aditivos en la reducción de la contractilidad miocárdica, en la prolongación de la conducción AV y en la prolongación de la repolarización.

Disopiramida

Después de la obtención de datos de posibles interacciones entre el hidrocloreuro de verapamilo y la disopiramida, ésta no debe ser administrada 48 horas antes o 24 horas después de la administración de hidrocloreuro de verapamilo.

Bloqueantes beta-adrenérgicos

Se ha administrado hidrocloreuro de verapamilo intravenoso a pacientes que estaban recibiendo beta-bloqueantes orales. Debido a que estos fármacos pueden deprimir la contractilidad miocárdica o la conducción AV, la posibilidad de interacciones perjudiciales debe ser considerada. La administración concomitante de beta-bloqueantes intravenosos y de hidrocloreuro de verapamilo intravenoso ha dado como resultado efectos adversos graves (ver sección 4.3), especialmente en pacientes con una cardiomiopatía grave, insuficiencia cardíaca congestiva o un infarto cardíaco reciente.

Otras

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Aunque se ha demostrado en estudios comparativos sólidos en pacientes con insuficiencia renal terminal que la insuficiencia renal no tiene ningún efecto en la farmacocinética del verapamilo, ciertos informes de casos sugieren que el verapamilo debe ser usado con cuidado y con una estrecha monitorización en pacientes con insuficiencia renal.

Se deben monitorizar los signos de sobredosis en pacientes con afectación de la función renal.

El verapamilo no puede ser eliminado por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En raras ocasiones, incluso cuando pacientes con miocardiopatía grave, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio reciente, recibieron agentes bloqueantes beta-adrenérgicos por vía intravenosa o disopiramida, de manera concomitante con hidrocloreuro de verapamilo intravenoso, tuvieron lugar efectos adversos graves. El uso concomitante de hidrocloreuro de verapamilo inyectable con agentes que disminuyen la función adrenérgica puede dar lugar a una respuesta hipotensora exagerada.

Los estudios metabólicos in vitro indican que el hidrocloreuro de verapamilo es metabolizado por las enzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C18 del citocromo P450. Se ha demostrado que el verapamilo es un inhibidor de las enzimas CYP3A4 y de la glicoproteína-P (P-gp). Se han referido interacciones clínicas significativas con los inhibidores de CYP3A4 que han provocado aumento de los niveles plasmáticos de hidrocloreuro de verapamilo mientras que los inductores de CYP3A4 han causado una disminución de dichos niveles, por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados cuando existan interacciones con medicamentos. La Administración conjunta de verapamilo y un fármaco metabolizado principalmente por el CYP3A4 o sustrato de la P-gp, puede estar asociado con un aumento en la concentración del fármaco concomitante, que podrían aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y adversos de éste.

La tabla siguiente proporciona un listado de las interacciones medicamentosas potenciales debido a razones farmacocinéticas:

Interacciones potenciales asociadas con el sistema enzimático CYP-450

Fármaco concomitante	Efecto potencial sobre verapamilo o el fármaco concomitante	Comentarios
Bloqueantes alfa		
Prazosina	↑ Cmax prazosina (~ 40%) sin efecto sobre la semivida	Efecto hipotensor adicional
Terazosina	↑ AUC terazosina (~ 24%) y Cmax (~ 25%)	
Antiarrítmicos		
Flecainida	Efecto mínimo sobre el aclaramiento plasmático de flecainida (<~ 10%); sin efecto sobre el aclaramiento plasmático de verapamilo	Ver sección 4.4

Quinidina	↓ aclaramiento oral de quinidina (~ 35%)	Hipotensión En pacientes con cardiomiopatía obstructiva hipertrófica puede aparecer edema pulmonar
Antiasmáticos		
Teofilina	↓ aclaramiento oral y sistémico en ~ 20%	La reducción del aclaramiento fue menor en fumadores (~ 11%)
Anticonvulsivantes/Antiepilépticos		
Carbamazepina	↑ AUC carbamazepina (~ 46%) en pacientes con epilepsia refractaria parcial.	Incremento de los niveles de carbamazepina Esto puede producir efectos secundarios de la carbamazepina, como diplopía, cefalea, ataxia o mareos
Fenitoína	↓ concentraciones plasmáticas del verapamilo	
Antidepresivos		
Imipramina	↑ AUC imipramina (~ 15%)	Ningún efecto sobre el nivel del metabolito activo, desipramina
Antigotosos		
Colchicina	↑ AUC colchicina (~ 2,0 veces) y C _{max} (~ 1,3 veces)	Reducir la dosis de colchicina (ver ficha de colchicina)
Antidiabéticos		
Gliburida	↑ C _{max} de gliburida (~ 28%), AUC (~ 26%)	
Antiinfecciosos		
Claritromicina	Posible ↑ en niveles de verapamilo	
Eritromicina	Posible ↑ en niveles de verapamilo	
Rifampicina	↓ AUC de verapamilo (~ 97%), C _{max} (~ 94%), biodisponibilidad oral (~ 92%). La farmacocinética no varía con la administración de verapamilo intravenoso	El efecto hipotensor puede verse reducido
Telitromicina	Posible ↑ en niveles de verapamilo	
Antineoplásicos		

Doxorubicina	↑ AUC (104%) y C _{max} (61%) de doxorubicina con la administración de verapamilo oral	En pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas
	No hay cambio significativo en la farmacocinética de doxorubicina con la administración de verapamilo intravenoso	En pacientes con neoplasia avanzada
Barbitúricos		
Fenobarbital	↑ aclaramiento oral de verapamilo (~ 5 veces)	
Benzodiazepinas y otros ansiolíticos		
Buspirona	↑ AUC, C _{max} de buspirona en ~ 3,4 veces	
Midazolam	↑ AUC de midazolam (~ 3 veces) y C _{max} (~ 2 veces)	
Betabloqueantes		
Metoprolol	↑ AUC de metoprolol (~ 32,5%) y C _{max} (~ 41%) en pacientes con angina	Ver sección 4.4
Propranolol	↑ AUC de propranolol (~ 65%) y C _{max} (~ 94%) en pacientes con angina	
Glucósidos cardiacos		
Digitoxina	↓ aclaramiento corporal total de digitoxina (~ 27%) y aclaramiento extrarrenal (~ 29%)	
Digoxina	Sujetos sanos: ↑ C _{max} de digoxina en (~ 44%) ↑ C _{12h} (~53%), ↑ C _{ss} de digoxina (~ 44%) y ↑ AUC de digoxina (~ 50%)	Disminuir la dosis de digoxina. Ver también sección 4.4
Antagonistas de receptores H2		
Cimetidina	↑ AUC de verapamilo-R (~ 25%) y -S (~ 40%) con el correspondiente ↓ en el aclaramiento de verapamilo-R y -S	Cimetidina reduce el aclaramiento de verapamilo después de la administración de verapamilo intravenoso
Inmunológicos/Inmunosupresores		
Ciclosporina	↑ AUC, C _{ss} , C _{max} de ciclosporina en ~ 45%	
Everolimus	Everolimus: ↑ AUC (~ 3,5 veces) y ↑ C _{max} (~ 2,3 veces) Verapamilo: ↑ C _{valle} (~ 2,3 veces)	Puede ser necesario determinar las concentraciones y ajustar la dosis de everolimus
Sirolimus	↑ AUC (~ 2,2 veces) de sirolimus; ↑ AUC (~ 1,5 veces) de verapamilo-S	Puede ser necesario determinar las concentraciones y

		ajustar la dosis de sirolimus
Tacrolimus	Posible ↑ en niveles de tacrolimus	
Agentes reductores de lípidos (inhibidores de la HMG CoA reductasa)		
Atorvastatina	Posible ↑ en niveles de atorvastatina ↑ AUC de verapamilo un 43%	Ver información adicional
Lovastatina	Posible ↑ en niveles de lovastatina ↑ AUC (~ 63%) y C _{max} (~ 32%) de verapamilo	
Simvastatina	↑ AUC de simvastatina (~ 2,6 veces), C _{max} (~ 4,6 veces)	
Agonistas de receptores de serotonina		
Almotriptán	↑ AUC de almotriptán (~ 20%), ↑ C _{max} (~ 24%)	
Uricosúricos		
Sulfinpirazona	↑ aclaramiento oral de verapamilo (~ 3 veces) ↓ biodisponibilidad (~ 60%). La farmacocinética no varía con la administración de verapamilo intravenoso	El efecto hipotensor puede verse reducido
Anticoagulantes		
Dabigatran	Cuando se administró etexilato de dabigatrán (150 mg) de forma conjunta con verapamilo oral, la C _{max} y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio varía en función del momento de la administración y la formulación del verapamilo. La exposición a dabigatrán aumentó tras la administración de 240 mg de verapamilo de liberación prolongada (la C _{max} aumentó en torno al 90 % y el AUC aumentó alrededor de un 70 %).	Se recomienda un estrecho seguimiento clínico cuando se combine el verapamilo con dabigatrán y, especialmente, en caso de hemorragia, sobre todo en los pacientes que padecen insuficiencia renal leve a moderada.

Otros anticoagulantes orales directos (ACODs)	Mayor absorción de los ACODs ya que son sustratos de P-gp y, por ello, la disminución de la eliminación de los ACODs que son metabolizados por el CYP3A4 puede aumentar la biodisponibilidad de los ACODs.	Algunos datos sugieren un posible aumento del riesgo de hemorragias, especialmente en pacientes con factores de riesgo. Si fuera necesario, reducir la dosis de los ACODs con verapamilo (ver ficha técnica de ACODs)
Otras terapias cardiacas		
Ivabradina	El uso concomitante con ivabradina está contraindicado debido al descenso adicional de la frecuencia cardiaca producido por verapamilo sobre ivabradina	Ver sección “4.3”
Otros		
Zumo de pomelo	↑ AUC de verapamilo-R (~ 49%) y -S (~ 37%) ↑ Cmax de verapamilo-R (~ 75%) y -S (~ 51%)	No afectados la semivida de eliminación ni el aclaramiento renal. Por tanto, el zumo de pomelo no debe tomarse con verapamilo.
Hierba de San Juan	↓ AUC de verapamilo-R (~ 78%) y -S (~ 80%) con las reducciones correspondientes en Cmax	

Otras interacciones con medicamentos e información adicional

Agentes antivirales VIH

Debido al potencial inhibitorio metabólico de algunos antivirales VIH, como ritonavir, las concentraciones plasmáticas de verapamilo pueden aumentar. Debe tenerse precaución o puede disminuirse la dosis de verapamilo.

Litio

Se ha referido un aumento de la sensibilidad a los efectos del litio (neurotoxicidad) durante la terapia concomitante de hidrocloreuro de verapamilo-litio sin que se produzcan cambios o con aumentos en los niveles séricos del litio. La adición del hidrocloreuro de verapamilo, sin embargo, ha producido también la disminución de los niveles séricos de litio en pacientes que reciben de forma crónica estable litio oral. Los pacientes que reciban ambos fármacos deben ser monitorizados cuidadosamente.

Bloqueantes neuromusculares

Los datos clínicos y los estudios en animales sugieren que el hidrocloreuro de verapamilo puede potenciar la actividad de los agentes bloqueantes neuromusculares (tipo curare y despolarizantes). Puede ser necesario disminuir la dosis de hidrocloreuro de verapamilo y/o la dosis del agente bloqueante neuromuscular cuando los fármacos se usan de forma concomitante.

Ácido acetilsalicílico

Aumenta la tendencia al sangrado.

Etanol (alcohol)

Elevación de los niveles plasmáticos de etanol.

Inhibidores de HMG Co-A Reductasa (“Estatinas”)

El tratamiento con inhibidores de HMG CoA reductasa (por ejemplo simvastatina, atorvastatina o lovastatina) en un paciente que toma verapamilo debe iniciarse con la dosis más baja posible y valorarse hacia arriba. Si el tratamiento con verapamilo se añade a los pacientes que ya están recibiendo un inhibidor de HMG CoA reductasa (por ejemplo simvastatina, atorvastatina o lovastatina), debe considerarse una reducción en la dosis de estatina y valorar de nuevo frente a las concentraciones de colesterol sérico.

Fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina no son metabolizadas por CYP3A4 y es menos probable que interactúen con verapamilo.

Antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores

Potenciación del efecto hipotensor.

Metformina:

La administración concomitante de verapamilo con metformina puede reducir la eficacia de metformina.

Fármacos que se unen a las proteínas

Como hidrocloreuro de verapamilo se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, debe ser administrado con precaución a los pacientes que están recibiendo otros fármacos que se unen en gran extensión a las proteínas.

Anestésicos inhalatorios

Cuando se usan de forma concomitante los anestésicos inhalatorios y los antagonistas del calcio, como hidrocloreuro de verapamilo inyectable, debe valorarse cada uno cuidadosamente para evitar una excesiva depresión cardiovascular.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Efectos teratogénicos

No existen datos de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Manidón durante el embarazo.

Lactancia

El verapamilo atraviesa la barrera placentaria y puede ser detectado en la sangre del cordón umbilical en el parto.

El hidrocloreto de verapamilo y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos limitados en humanos de las formas orales muestran que la cantidad de hidrocloreto de verapamilo que pasa al bebé es baja (0,1-1% de la dosis oral administrada a la madre) y que el empleo de verapamilo puede ser compatible con la lactancia.

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos o los bebés. Sin embargo, no existen actualmente informes del empleo de verapamilo en inyección o en infusión durante la lactancia. Al igual que con las formas orales, sólo se administrará verapamilo en forma inyectable durante la lactancia, si el tratamiento se considera esencial para el bienestar de la madre, por la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en el lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a su efecto antihipertensivo, dependiendo de la respuesta individual, el hidrocloreto de verapamilo puede afectar a la capacidad de reacción hasta el punto de deteriorar la capacidad para conducir vehículos, utilizar máquinas o trabajar bajo condiciones peligrosas. Esto sucede aún más al principio del tratamiento, cuando se aumenta la dosis, al cambiar cuando se estaba utilizando otro medicamento y con el consumo de alcohol. El verapamilo puede incrementar los niveles de alcohol en sangre y ralentizar su eliminación. Por tanto, los efectos del alcohol pueden verse potenciados.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas provienen de estudios clínicos con verapamilo, seguimiento post-comercialización o ensayos clínicos de Fase IV y se presentan a continuación mediante la Clasificación por Órganos y Sistemas. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas que han sido comunicadas con más frecuencia son dolor de cabeza, mareos, trastornos gastrointestinales: náuseas, estreñimiento y dolor abdominal, así como bradicardia, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, sofocos, edema periférico y fatiga.

Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos con verapamilo y tras la experiencia post-comercialización

Clasificación MedDRA por Órganos y Sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	<u>Mareo, cefalea</u>		Parestesia Temblor	Trastornos extrapiramidales, parálisis (tetraparesia) ¹ , convulsiones
Trastornos psiquiátricos			Somnolencia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hiperpotasemia
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus	Vértigo
Trastornos cardiacos	Bradicardia	Palpitaciones,		Bloqueo

		<u>taquicardia</u>		auriculoventricular (1º, 2º, 3º), insuficiencia cardiaca, pausa sinusal, bradicardia sinusal; asístole
Trastornos vasculares	Sofocos, <u>hipotensión</u>			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Broncoespasmo disnea
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, <u>náuseas</u>	Dolor abdominal	Vómitos	Molestias abdominales, hiperplasia gingival, oclusión intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis	Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, alopecia, picazón, prurito, púrpura, exantema maculopapular, urticaria
Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Artralgia, debilidad muscular, mialgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Disfunción eréctil, galactorrea, ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Fatiga		
Investigaciones				Aumento de la prolactina en sangre, aumento de las enzimas hepáticas

¹ Ha habido un único informe de postcomercialización de parálisis (tetraparesia) asociado con el uso combinado de verapamilo y colchicina. Esto puede haber sido causado porque la colchicina atravesara la barrera hematoencefálica debido a la inhibición del isoenzima CYP3A y la glicoproteína-P por el verapamilo. Ver sección 4.5.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas:

La sobredosis de verapamilo se ha relacionado con la aparición desde bradicardia hasta bloqueo AV de alto grado y pausa sinusal, hipotensión, hiperglucemia, estupor, acidosis metabólica y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Como consecuencia de la sobredosis se han producido muertes.

Tratamiento:

El tratamiento de la sobredosis de hidrocloreto de verapamilo debe ser principalmente de soporte e individualizado. En el tratamiento de la sobredosis intencionada con hidrocloreto de verapamilo por vía oral se utilizaron con eficacia la estimulación beta-adrenérgica y/o la administración parenteral de una inyección de calcio (cloruro de calcio). Las reacciones de hipotensión clínicamente significativas o el bloqueo auriculoventricular (AV) de grado elevado deben tratarse con agentes vasoconstrictores o electroestimulación, respectivamente. Si hubiese hipotensión marcada colocar al paciente en posición de Trendelenburg y administrar: norepinefrina, dopamina o dobutamina.

La asístole debe ser manejada por las medidas habituales, que incluyen estimulación beta-adrenérgica (por ejemplo, hidrocloreto de isoproterenol), otros agentes vasoconstrictores o reanimación cardiopulmonar.

En caso de aparecer insuficiencia cardíaca se podrá utilizar alguno de los siguientes fármacos: dopamina, dobutamina, digitálicos o gluconato cálcico (10-20 ml de solución al 10%).

Se ha utilizado lavado gastrointestinal en el tratamiento de la sobredosis.

Para las formulaciones orales de liberación prolongada como la absorción de verapamilo es más lenta, los pacientes pueden requerir observación y hospitalización hasta las 48 horas.

El hidrocloreto de verapamilo no puede eliminarse por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos cardíacos directos. Derivados de la fenilalquilamina. Código ATC: C08DA01

Mecanismo de acción

El verapamilo es un bloqueante de los canales lentos de calcio, por lo que inhibe la entrada de iones calcio a través de la membrana de las células contráctiles del músculo cardíaco y de las células del músculo liso vascular. Al reducir la concentración de calcio intracelular, dilata las arterias coronarias y las arterias y arteriolas periféricas. El efecto antiarrítmico del verapamilo aparece debido a su efecto sobre los canales lentos del sistema de conducción cardíaco.

Efectos farmacodinámicos

La actividad eléctrica a través de los nódulos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV) depende en gran medida del paso de calcio a través del canal lento. Inhibiendo este flujo, el verapamilo disminuye la conducción auriculoventricular (AV) y prolonga el periodo refractario eficaz dentro del nódulo AV dependiendo de la frecuencia. Este efecto da lugar a una disminución de la frecuencia ventricular en pacientes con flutter y/o fibrilación auricular y una rápida respuesta ventricular. Mediante la interrupción de la reentrada en el nódulo AV, el verapamilo puede restaurar el ritmo sinusal normal en pacientes con taquicardias supraventriculares paroxísticas (PSVT), incluyendo síndrome Wolff-Parkinson-White (W-P-W). El verapamilo carece de efecto sobre la conducción a través de las vías de bypass accesorias.

El verapamilo reduce la postcarga y la contractilidad miocárdicas. En la mayoría de los pacientes, incluyendo aquellos con enfermedad cardíaca orgánica, la acción inotrópica negativa del verapamilo es contrarrestada por la reducción de la postcarga, y el índice cardíaco generalmente no se ve disminuido, pero en pacientes con una disfunción cardíaca de moderadamente grave a grave (presión de enclavamiento pulmonar por encima de 20 mm Hg, fracción de eyección menor de 30%), puede observarse un empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca.

El verapamilo reduce la hipertrofia ventricular izquierda y mejora la disfunción diastólica tanto en la hipertensión arterial como en la cardiopatía isquémica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El verapamilo es una mezcla racémica que consiste en porciones iguales del enantiómero R y del S.

Absorción

Más del 90% de una dosis oral se absorbe rápidamente a través del intestino delgado. La disponibilidad sistémica media del fármaco inalterado después de una sola dosis de verapamilo oral de liberación instantánea es del 22%, y la del verapamilo de liberación sostenida es de aproximadamente el 33%, debido al metabolismo de primer paso hepático. La biodisponibilidad es aproximadamente dos veces mayor con la administración repetida.

Con las formulaciones orales de liberación instantánea, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre la 1ª y la 2ª hora después de la administración, y entre la 4ª y la 5ª hora tras la administración de la formulación oral de liberación sostenida. La concentración plasmática máxima de norverapamilo se alcanza en aproximadamente 1 y 5 horas tras la administración de las formulaciones orales de liberación instantánea y sostenida. La presencia de comida no influye en la biodisponibilidad del verapamilo.

Distribución

El verapamilo se distribuye ampliamente a través de los tejidos corporales, oscilando el volumen de distribución de 1,8 a 6,8 L/kg en sujetos sanos. La unión del verapamilo a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 90%.

Biotransformación

El verapamilo es ampliamente metabolizado. Estudios metabólicos in vitro indican que el verapamilo se metaboliza por las isoenzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C18 del citocromo P450. En sujetos sanos, la administración de verapamilo oral sufre un amplio metabolismo en el hígado, y han sido identificados 12 metabolitos, la mayoría únicamente en trazas. La mayoría de estos metabolitos han sido identificados como diversos productos N y O-desalquilados del verapamilo. De estos metabolitos, solo el norverapamilo tiene un efecto farmacológico apreciable (aproximadamente el 20% del efecto del fármaco inalterado y representa un 6% del fármaco excretado), lo cual fue observado en un estudio con perros. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario del norverapamilo y del verapamilo son similares.

Eliminación

El verapamilo administrado en infusión intravenosa presenta una cinética de eliminación de tipo biexponencial, con una rápida fase de distribución inicial (semivida aproximada de 4 minutos) y una fase de eliminación terminal más lenta (semivida de 2 a 8 horas). Tras la administración oral, la semivida de eliminación es de 3 a 7 horas. Aproximadamente el 50% de una dosis administrada se elimina por vía renal en 24 horas y el 70% en 5 días. Alrededor del 3-4% del total del fármaco eliminado por la orina se excreta

como fármaco inalterado. Hasta el 16% como máximo se excreta por las heces. El aclaramiento total del verapamilo es casi tan alto como el flujo sanguíneo hepático, aproximadamente 1 L/h/kg (rango: 0,7-1,3 L/h/kg). El estado estacionario tras una dosis múltiple diaria se alcanza después de tres o cuatro días.

Poblaciones especiales

Población pediátrica: Se dispone de información limitada de la farmacocinética en la población pediátrica. Tras la administración intravenosa, la semivida del verapamilo fue de 9,17 horas y el aclaramiento medio de 30 L/h, mientras que en un adulto de 70 kg es de alrededor de 70 L/h.

Pacientes de edad avanzada: el envejecimiento puede afectar a la farmacocinética del verapamilo administrado a pacientes hipertensos. La semivida de eliminación puede prolongarse en ancianos. No se ha demostrado una relación del efecto antihipertensivo del verapamilo con la edad (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal: La afectación de la función renal no tiene efecto sobre la farmacocinética del verapamilo, como se ha demostrado por los estudios comparativos en pacientes con insuficiencia renal terminal y en los sujetos con riñones sanos (ver sección 4.2 y 4.4). El verapamilo y el norverapamilo no son eliminados por hemodiálisis de manera significativa.

Insuficiencia hepática: la semivida del verapamilo se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática debido al menor aclaramiento oral y al elevado volumen de distribución (ver sección 4.2 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y carcinogenicidad.

Estudios de reproducción realizados con verapamilo en conejos y ratas, con dosis orales de hasta 0.65(15 mg/kg/día) y 1.3 (60 mg/kg/día) veces la dosis oral diaria humana, no revelaron evidencia de teratogenicidad. Sin embargo, en ratas, con esta dosis se observó efecto embriotóxico (tasa de reabsorción superior a la normal) y un retraso en el crecimiento y desarrollo del feto, probablemente debido a los efectos adversos maternos reflejados en una reducción en la ganancia de peso de las madres. También se demostró que esta dosis oral causa hipotensión en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio, ácido clorhídrico 10% y agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

El hidrocloreuro de verapamilo inyectable puede precipitar con soluciones (p. ej. solución de bicarbonato).

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C .

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Usar solo si la solución es transparente y el cierre del vial está intacto.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con 5 ampollas de 2 ml. Cada ampolla contiene 5 mg de verapamilo (como hidrocloreuro). Las ampollas son de vidrio incoloro transparente.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

La cantidad de solución que no haya sido utilizada debe ser inmediatamente desechada una vez que haya sido retirada cualquier porción del contenido.

La eliminación del medicamento y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited,
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

39784

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/junio/1964
Fecha de la última renovación: 01/febrero/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2021