

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Manidón 80 mg comprimidos recubiertos con película
Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada
Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada
Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Manidón 80 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene 80 mg de verapamilo (como hidrocloreto).

Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido contiene 120 mg de verapamilo (como hidrocloreto).

Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido contiene 180 mg de verapamilo (como hidrocloreto).

Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido contiene 240 mg de verapamilo (como hidrocloreto).

Excipientes con efecto conocido:

Manidón 80 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene 0,19 mg de sodio.

Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido contiene 17,04 mg de sodio.

Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido contiene 25,55 mg de sodio.

Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido contiene 34,07 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

- Formulaciones de liberación instantánea:

Manidón 80 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos redondos, biconvexos de color blanco.

- Formulaciones de liberación prolongada:

Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada: comprimidos redondos de color blanco, biconvexos marcados con KNOLL en una cara y 120SR en la otra.

Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada: comprimidos con forma oval, biconvexos y ranurados de color rosa, marcados con KNOLL en una cara y 180SR en la otra. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: comprimidos de forma oblonga con puntas redondeadas y ranurados, de color verde pálido, marcados con dos logos en forma de triángulo y separados, cada uno, por la ranura.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir

en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Verapamilo está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años en:

- Profilaxis y tratamiento de la angina de pecho, incluida la forma vasoespástica (variante de Prinzmetal) y la angina inestable.
- Tratamiento de la hipertensión arterial.
- Profilaxis de la taquicardia supraventricular paroxística, después del tratamiento por vía intravenosa.
- Control de pacientes con flutter y/o fibrilación auricular crónica, excepto cuando se asocien a la existencia de vías accesorias de conducción (síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome de Lown-Ganong-Levine).
- Prevención secundaria post-infarto de miocardio en pacientes sin insuficiencia cardiaca durante la fase aguda.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis de verapamilo se ajustará individualmente según la respuesta clínica del paciente.

La dosis diaria no debe exceder de 480 mg en un tratamiento a largo plazo. El verapamilo no debe interrumpirse abruptamente después de su empleo a largo plazo. Se recomienda disminuir la dosis.

Adultos

Profilaxis y tratamiento de la angina de pecho, prevención secundaria post-infarto de miocardio:

La mayoría de los pacientes responden a una pauta de 360 mg al día. La dosis óptima diaria oscila entre 240 y 480 mg. La seguridad del fármaco a dosis superiores no se ha establecido. La dosis se deberá ajustar hasta obtener una respuesta clínica adecuada.

Hipertensión:

La dosis usual es de 240mg/día. En caso necesario puede aumentarse después de una semana a 360 mg/día, llegando si es preciso en una etapa posterior hasta un máximo de 480 mg/día.

Profilaxis de las taquicardias supraventriculares:

La dosis en adultos oscila entre 240-480 mg/día para pacientes no digitalizados, y entre 120-360 mg/día para pacientes digitalizados (ver sección 4.4 y 4.5).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Máximo 10 mg/kg/día en varias tomas.

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

En pacientes con insuficiencia hepática, el metabolismo del fármaco se retrasa en mayor o menor grado dependiendo de la gravedad de la disfunción hepática, potenciando y prolongando de este

modo los efectos de verapamilo. Por lo tanto, la dosis debe ser ajustada con especial precaución en pacientes con la función hepática alterada y se deben administrar inicialmente dosis bajas (ver sección 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tomarse sin chupar o masticar, con suficiente líquido.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Shock cardiogénico
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado (excepto en pacientes con un marcapasos artificial).
- Síndrome del nodo sinusal enfermo (excepto en pacientes con un marcapasos artificial).
- Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida de menos de 35%, y/o presión de enclavamiento pulmonar por encima de 20 mm Hg (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 hidrocloreuro de verapamilo.
- Combinación con ivabradina (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de verapamilo y la instauración de una terapia adecuada, si fuera necesario.

El hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de verapamilo oral, se observó una bradicardia asintomática (36 latidos/minuto) con un ritmo auricular irregular.

Digoxina

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

Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca 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 hidrocloreuro 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).

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, algunos informes de casos sugieren que el verapamilo debe ser usado con cuidado y con una estrecha monitorización en pacientes con insuficiencia renal.

El verapamilo no puede ser eliminado por hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Advertencias sobre excipientes:

Manidón 80 mg comprimidos recubiertos con película contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada contiene 25,55 mg de sodio por comprimido, equivalente al 1,27% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada contiene 34,07 mg de sodio por comprimido, equivalente al 1,70% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

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 |
| Antidiabéticos | | |
| Gliburida | ↑ C _{max} de gliburida (~ 28%), AUC (~ 26%) | |
| Antigotosos | | |
| Colchicina | ↑ AUC colchicina (~ 2,0 veces) y C _{max} (~ 1,3 veces) | Reducir la dosis de colchicina (ver ficha de colchicina) |
| Antiinfecciosos | | |
| Claritromicina | Posible ↑ en niveles de verapamilo | |
| Eritromicina | Posible ↑ en niveles de verapamilo | |

| | | |
|---|--|---|
| Rifampicina | ↓ AUC de verapamilo (~ 97%), Cmax (~ 94%), biodisponibilidad oral (~ 92%) | El efecto hipotensor puede verse reducido |
| | La farmacocinética no varía con la administración de verapamilo intravenoso | |
| Telitromicina | Posible ↑ en niveles de verapamilo | |
| Antineoplásicos | | |
| Doxorubicina | ↑ AUC (104%) y Cmax (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, Cmax de buspirona en ~ 3,4 veces | |
| Midazolam | ↑ AUC de midazolam (~ 3 veces) y Cmax (~ 2 veces) | |
| Betabloqueantes | | |
| Metoprolol | ↑ AUC de metoprolol (~ 32,5%) y Cmax (~ 41%) en pacientes con angina | Ver sección 4.4 |
| Propranolol | ↑ AUC de propranolol (~ 65%) y Cmax (~ 94%) en pacientes con angina | |
| Glucósidos cardiacos | | |
| Digitoxina | ↓ aclaramiento corporal total de digitoxina (~ 27%) y aclaramiento extrarrenal (~ 29%) | |
| Digoxina | Sujetos sanos: ↑ Cmax de digoxina (~ 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), y C _{max} (~ 4,6 veces) | |
| Agonistas de receptores de serotonina | | |
| Almotriptán | ↑ AUC de almotriptán (~ 20%), ↑ C _{max} (~ 24%) | |
| Uricosúricos | | |
| Sulfipirazona | ↑ aclaramiento oral de verapamilo (~ 3 veces) ↓ biodisponibilidad (~ 60%) | El efecto hipotensor puede verse reducido |
| | La farmacocinética no varía con la administración de verapamilo intravenoso | |

| 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%) ↑ C _{max} 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 C _{max} | |

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 tome 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.

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 hidrocloreuro de verapamilo y sus metabolitos se excretan por la leche materna. Los datos limitados en humanos de las formas orales muestran que la cantidad de hidrocloreuro 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. Sólo se administrará verapamilo durante la lactancia si el tratamiento se considera esencial para el bienestar de la madre, debido a las posibles reacciones adversas graves en lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a su efecto antihipertensivo, dependiendo de la respuesta individual, el hidrocloreuro 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 metabolismo y de la nutrición | | | | Hiperpotasemia |
| 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 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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | Artralgia, debilidad muscular, mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Insuficiencia renal |
| 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 |

¹Ha 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 hidrocloruro de verapamilo debe ser principalmente de soporte e individualizado. En el tratamiento de la sobredosis intencionada con hidrocloruro 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, hidrocloruro 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 hidrocloruro 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 reduciendo la presión arterial. 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 hidrocloreuro de 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 amplio 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, respectivamente. 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% 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 de 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

Forma oral de liberación instantánea:

Manidón 80 mg comprimidos recubiertos con película: Fosfato cálcico monobásico dihidratado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, talco, macrogol 6000, hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), lauril sulfato de sodio y agua purificada.

Formas orales de liberación prolongada:

Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada:

Ingredientes del núcleo: Alginato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y agua purificada.

Ingredientes del recubrimiento: Hipromelosa, macrogol 400, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio (E-171) y cera montanglicol.

Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada:

Ingredientes del núcleo: Celulosa microcristalina, alginato de sodio, povidona, estearato de magnesio y agua purificada.

Ingredientes del recubrimiento: Hipromelosa, macrogol 400, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio (E-171), óxido e hidróxidos de hierro E-172 (óxido de hierro rojo) y cera montanglicol.

Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada:

Ingredientes del núcleo: Celulosa microcristalina, alginato de sodio, povidona, estearato de magnesio y agua purificada.

Ingredientes del recubrimiento: Hipromelosa, macrogol 400, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio (E-171), cera montanglicol y amarillo de quinoleína y carmín de índigo (laca de aluminio E-104 + E-132).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Manidón 80 mg comprimidos recubiertos con película: 3 años

Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada: 2 años

Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada: 2 años

Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: 2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Manidón 80 mg comprimidos recubiertos con película: No se precisan condiciones especiales de conservación.

Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada, Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada, Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Manidón 80 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos con película. Se presenta en blísteres de PVC/Aluminio.

Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada: envases con 60 comprimidos de liberación prolongada. Se presenta en blísteres de PVC/PVDC/Aluminio.

Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada: envases con 60 comprimidos de liberación prolongada ranurados. Se presenta en blísteres de PVC/PVDC/Aluminio.

Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: envases con 30 comprimidos de liberación prolongada ranurados. Se presenta en blísteres de PVC/PVDC/Aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado 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

Manidón 80 mg comprimidos recubiertos con película: 50891
Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada: 53434
Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada: 60724
Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: 58369

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

Fecha de la primera autorización:
Manidón 80 mg comprimidos recubiertos con película: 02/Febrero/1973
Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada: 01/Noviembre/1977
Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada: 13/Junio/1995
Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: 23/Octubre/1989
Fecha de renovación de la autorización:
Manidón 80 mg comprimidos recubiertos con película: Enero 2008
Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada: Noviembre 2007
Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada: Enero 2008
Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: Enero 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2021