

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Manidón 2,5 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene 5 mg de hidrocloreuro de verapamilo

Excipiente con efecto conocido: cada ampolla contiene 0,29 mmol (6,6849 mg) de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable acuosa y transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- 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

Adultos:

Dosis inicial: 5-10 mg (0,075-0,15 mg/Kg) en inyección lenta en no menos de dos minutos (tres minutos en caso de pacientes ancianos).

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

Niños:

Menores de 1 año: Dosis inicial: 0,1-0,2 mg/Kg (0,75-2 mg) como dosis única. Si fuese necesario, se repetirá la misma dosis a los 30 minutos. Realizar la administración bajo monitorización electrocardiográfica.

De 1 a 15 años: Dosis inicial: 0,1-0,3 mg/Kg en dosis única al menos durante dos minutos. No exceder de 5 mg. Si fuese necesario, se repetirá la misma dosis a los 30 minutos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipotensión severa o shock cardiogénico.
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (excepto si existe un marcapasos implantado).
- Enfermedad del seno (excepto si existe un marcapasos implantado).
- Insuficiencia cardíaca congestiva severa.

- Pacientes que estén recibiendo bloqueantes beta-adrenérgicos.
 - Pacientes con flutter o fibrilación auricular que tengan un tracto AV accesorio de conducción (síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome de Lown-Ganong-Levine).
 - Taquicardia ventricular (excepto la verapamilo-sensible).
 - Infarto agudo de miocardio.
- Hipersensibilidad conocida al hidrocloreuro de verapamilo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- El verapamilo inyectable deberá ser administrado de forma lenta, durante un tiempo no inferior a dos minutos y bajo control continuo de la presión sanguínea y del electrocardiograma.
- Los pacientes con insuficiencia cardiaca deberán ser compensados antes de iniciarse en ellos el tratamiento con verapamilo inyectable.
- En insuficiencia hepática o renal deberá ajustarse la dosis.
- Se recomienda precaución en pacientes con disminución de la transmisión neuromuscular (pacientes con miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton o distrofia muscular avanzada de Duchene) y en pacientes con tumores supratentoriales.
- Se deben monitorizar los signos de sobredosis en pacientes con afectación de la función renal. En estudios comparativos consistentes la afectación de la función renal no tuvo efecto sobre la farmacocinética de verapamilo en pacientes con insuficiencia renal terminal, si bien, algunos informes de casos sugieren que el verapamilo debe utilizarse con precaución. Verapamilo no puede eliminarse por hemodiálisis.

Advertencias sobre los excipientes:

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis; por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Interacciones potenciales asociadas con el verapamilo

Fármaco concomitante	Efecto potencial sobre verapamilo o el fármaco concomitante	Comentarios
Bloqueantes alfa		
Prazosina	↑ C _{max} prazosin (~ 40%) sin efecto sobre la semivida	Ver información adicional
Terazosina	↑ AUC terazosina (~ 24%) y C _{max} (~ 25%)	

Antiarrítmicos		
Flecainida	Efecto mínimo sobre el aclaramiento plasmático de flecainida (<~ 10%); sin efecto sobre el aclaramiento plasmático de verapamilo	Ver información adicional
Quinidina	↓ aclaramiento oral de quinidina (~ 35%)	
Antiasmáticos		
Teofilina	↓ aclaramiento oral y sistémico en ~ 20%	La reducción del aclaramiento fue menor en fumadores (~ 11%)
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	↑ AUC carbamazepina (~ 46%) en pacientes con epilepsia refractaria parcial.	Ver información adicional
Antidepresivos		
Imipramina	↑ AUC imipramina (~ 15%)	Ningún efecto sobre el nivel del metabolito activo, desipramina
Antidiabéticos		
Gliburida	↑ Cmax de gliburida (~ 28%), AUC (~ 26%)	
Antiinfecciosos		
Claritromicina	Posible ↑ en niveles de verapamilo	
Eritromicina	Posible ↑ en niveles de verapamilo	
Rifampina	↓ AUC de verapamilo (~ 97%), Cmax (~ 94%), biodisponibilidad oral (~ 92%)	Ver información adicional
Telitromicina	Posible ↑ en niveles de verapamilo	
Antineoplásicos		
Doxorubicina	↑ AUC (89%) 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 información adicional
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 en ~ 45-53% ↑ Css de digoxina en ~ 42% y ↑ AUC de digoxina en ~ 52%	
Antagonistas de receptores H2		
Cimetidina	↑ AUC de verapamilo-R (~ 25%) y -S (~ 40%) con el correspondiente ↓ en el aclaramiento de verapamilo-R y -S	
	Reduce el aclaramiento de verapamilo después de la administración de verapamilo intravenoso	
Inmunológicos		
Ciclosporina	↑ AUC, Css, Cmax de ciclosporina en ~ 45%	
Everolimus	Posible ↑ en niveles de everolimus	
Sirolimus	Posible ↑ en niveles de sirolimus	
Tacrolimus	Posible ↑ en niveles de tacrolimus	
Agentes reductores de lípidos		
Atorvastatina	↑ en niveles de atorvastatina ↑ AUC de verapamilo	Ver información adicional
Lovastatina	Posible ↑ en niveles de lovastatina	
Simvastatina	↑ AUC de simvastatina (~ 2,6 veces), Cmax (~ 4,6 veces)	
Agonistas de receptores de serotonina		
Almotriptán	↑ AUC de almotriptán (~ 20%), ↑ Cmax (~ 24%)	
Uricosúricos		
Sulfipirazona	↑ aclaramiento oral de verapamilo (~ 3 veces) ↓ biodisponibilidad (~ 60%)	Ver información adicional
Otros		

Zumo de pomelo	<p>↑ AUC de verapamilo-R (~ 49%) y -S (~ 37%)</p> <p>↑ Cmax de verapamilo-R (~ 75%) y -S (~ 51%)</p>	No afectados la semivida de eliminación ni el aclaramiento renal
Mosto de San Juan	<p>↓ AUC de verapamilo-R (~ 78%) y -S (~ 80%) con las reducciones correspondientes en Cmax</p>	

Otras interacciones con medicamentos e información adicional

– **Antiarrítmicos, betabloqueantes**

Potenciación mutua de los efectos cardiovasculares (mayor grado de bloqueo AV, mayor grado de disminución de la frecuencia cardiaca, inducción de insuficiencia cardiaca e hipotensión potenciada)

– **Antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores**

Potenciación del efecto hipotensor.

– **Prazosina, terazosina**

Efecto hipotensor aditivo.

– **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.

– **Quinidina**

Hipotensión

Puede aparecer edema pulmonar en pacientes con cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.

– **Carbamazepina**

Aumento de los niveles de carbamazepina. Esto puede producir efectos secundarios de carbamazepina como diplopía, cefalea, ataxia o mareo.

– **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.

– **Rifampina**

Puede reducirse el efecto de disminución de la presión arterial.

– **Colchicina**

La colchicina es un sustrato tanto para la isoenzima CYP3A y para la proteína transportadora de salida, la glicoproteína-P (P-gp). Se sabe que el verapamilo inhibe la isoenzima CYP3A y la P-gp. Cuando se administran juntos verapamilo y colchicina, la inhibición de P-gp y/o de CYP3A por el verapamilo puede conducir a un aumento de la exposición a la colchicina. No se recomienda su uso combinado.

– **Sulfinpirazona**

Puede reducirse el efecto de disminución de la presión arterial.

– **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 hidrocloreto 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.

No existe evidencia clínica directa *in vivo* para una interacción entre atorvastatina y verapamilo, sin embargo, existe una fuerte posibilidad de que verapamilo afecte de forma significativa la farmacocinética de atorvastatina de forma similar a simvastatina y lovastatina. Se considera que hay que tener precaución cuando se administren de forma concomitante atorvastatina y verapamilo.

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

– **Anestésicos inhalatorios**

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

– **Fármacos que se unen a las proteínas**

Como hidrocloreto 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.

En raras ocasiones, incluyendo cuando los pacientes con cardiomiopatía grave, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio reciente reciben agentes bloqueantes beta adrenérgicos intravenosos o disopiramida de forma concomitante con hidrocloreto de verapamilo intravenoso, han ocurrido efectos adversos graves. El empleo concomitante de hidrocloreto de verapamilo con agentes que disminuyen la función adrenérgica puede dar como resultado una respuesta hipotensora exagerada.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad del uso de verapamilo durante el embarazo. El verapamilo atraviesa la barrera placentaria y puede ser detectado en la sangre del cordón umbilical en el parto.

El verapamilo se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en humanos son limitados. Las formas orales muestran que la cantidad de hidrocloreto de verapamilo que pasa al feto 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.

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, por la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas en el lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

A veces puede producirse una disminución de la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas 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.

4.8 Reacciones adversas

Se han referido las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados realizados en 324 pacientes en Estados Unidos. Dentro de cada sistema corporal, las reacciones adversas están clasificadas por frecuencias. Se ha usado la siguiente convención: frecuente: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Clase de órgano o sistema	Frecuencias	Acontecimiento adverso, término preferido (Versión 12.1 MedDRA)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	Frecuente	Cefalea
Trastornos cardiacos	Frecuente	Bradicardia
	Poco frecuente	Taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Náuseas
	Poco frecuente	Malestar abdominal

Experiencia postcomercialización

Las reacciones adversas han sido también espontáneamente referidas después de la autorización del Manidón inyectable. Estas reacciones adversas han sido referidas de forma voluntaria en una población con una frecuencia de exposición desconocida. Por lo tanto, no es posible estimar la verdadera incidencia de las reacciones adversas o establecer una relación causal con la exposición al verapamilo. Se ha usado la siguiente convención: frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Clase de órgano o sistema	Frecuencias	Acontecimiento adverso, término preferido (Versión 12.1 MedDRA)
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad ¹
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Convulsiones ²
	No conocida	Somnolencia
	No conocida	Trastorno extrapiramidal
	No conocida	Tetraparesia ³
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Broncoespasmo ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson
	No conocida	Eritema multiforme
	No conocida	Hiperhidrosis
	No conocida	Urticaria ¹
	No conocida	Prurito ¹

¹ Se ha referido en raros casos de hipersensibilidad, broncoespasmo acompañado de picor y urticaria.

² Se han referido casos de convulsiones durante el tratamiento con verapamilo inyectable.

³ 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.

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 y acidosis metabólica. Como consecuencia de la sobredosis se han producido muertes.

Tratamiento:

Se administrarán betaadrenérgicos, atropina y, si fuera necesario, se realizará electroestimulación. 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%).

Si hubiese hipotensión marcada colocar al paciente en posición de Trendelenburg y administrar: norepinefrina, dopamina o dobutamina.

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 hidrocloreuro de verapamilo no puede eliminarse por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de la fenilalquilamina. Código ATC: C08DA1

El verapamilo es un bloqueante de los canales lentos de calcio, por lo que inhibe su entrada a través de la membrana de las células del músculo cardíaco y vascular. Al reducir la concentración de calcio intracelular, dilata las arterias coronarias y las arterias y arteriolas periféricas.

Deprime los nódulos sinoauricular y auriculoventricular; normalmente no altera la frecuencia cardíaca, pero puede provocar bradicardia; la disminución de la contractilidad miocárdica (efecto inotrópico negativo) se compensa mediante una reducción de la postcarga.

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

Más del 90% de una dosis oral se absorbe rápidamente. Sin embargo, la biodisponibilidad es sólo de un 20-30% debido al metabolismo de primer paso hepático.

Con las formulaciones orales de liberación instantánea, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre la 1ª y la 2ª hora después de la administración. La vida media plasmática, de un rango entre 2 a 8 horas tras una dosis única, se incrementa de 4,5 a 12 horas tras la administración de dosis repetidas.

Con las formulaciones orales de liberación sostenida, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre la 4ª y la 8ª hora tras la administración tanto de una dosis única como de dosis repetidas.

El verapamilo administrado por vía intravenosa presenta una cinética de eliminación de tipo biexponencial, con una rápida distribución en la fase inicial (actúa en aproximadamente 5 minutos) y una eliminación más lenta en la fase terminal, con una vida media plasmática de 2 a 8 horas.

La unión del verapamilo a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 90%. El verapamilo es ampliamente metabolizado en el hígado en numerosos metabolitos, de los que sólo el norverapamilo ha demostrado tener actividad farmacológica.

El verapamilo y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina, solo el 3-4% se excreta como fármaco inalterado. A las 24 horas se excreta el 50% de la dosis con la orina; a las 48 horas el 55-60%, y a los 5 días el 70% de la dosis administrada. El 16% como máximo se excreta por las heces.

La afectación de la función renal no tiene efecto sobre la farmacocinética del hidrocloreuro de verapamilo, como se ha demostrado por los estudios comparativos en pacientes con insuficiencia renal terminal y en los sujetos con riñones sanos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios crónicos, de hasta 18 meses, con dosis orales entre 10 - 62,5 mg/Kg de peso en ratas y 10 - 85 mg/Kg de peso en perros Beagle, el verapamilo fue en general bien tolerado. Los exámenes cardiocirculatorios revelaron bradicardia, inhibición de la conducción AV y descenso de la tensión arterial.

Estudios de reproducción realizados con verapamilo en conejos y ratas, con dosis orales de hasta 15 mg/Kg/día y 60 mg/Kg/día, no revelaron evidencia de teratogenicidad. Sin embargo, en ratas con la dosis más alta se observó efecto embriotóxico (tasa de reabsorción superior a la normal).

El verapamilo no resultó mutagénico en una amplia batería de pruebas: test de Ames, de aberración cromosómica con linfocitos humanos *in vitro*, inducción de intercambio de cromátidas hermanas, etc.

Tampoco mostró potencial carcinogénico en ratas, administrado en la dieta durante dos años, a dosis de 10, 35 y 120 mg/Kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio, ácido clorhídrico al 10% y agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Inferior a 30°C y proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con 5 ampollas de 5 mg/ampolla de 2 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación .

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BGP Products Operations, S.L.
Avda de Burgos 91
28050 Madrid
Tfno: 91 337 52 00
Fax: 91 337 34 85

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

39784

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

Enero 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre de 2012