



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0652

BUENOS AIRES,

22 ENE 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014280-13-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ISOPTINO RETARD / CLORHIDRATO DE VERAPAMILO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 120 mg, autorizado por el Certificado N° 31.804.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 175 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **0652**

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 47 a 76, desglosando de fojas 47 a 56, para la Especialidad Medicinal denominada ISOPTINO RETARD / CLORHIDRATO DE VERAPAMILO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 120 mg, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 31.804 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

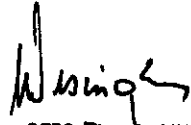
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-014280-13-2

DISPOSICIÓN N°

0652

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



0652

PROYECTO DE PROSPECTO**ISOPTINO RETARD®****LISTA N° M087****CLORHIDRATO DE VERAPAMILO 120 mg**

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada - Expendio bajo receta - Industria Brasileña

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Isoptino Retard® 120 mg contiene: Clorhidrato de Verapamilo 120 mg. Excipientes: Agua destilada; Alginato de sodio; Celulosa microcristalina; Cera Montana de Glicol; Dióxido de titanio; Estearato de magnesio; Metilhidroxipropilcelulosa; Polietilenglicol 400; Polietilenglicol 6000; Povidona; Talco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Calcio-antagonista para el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia coronaria y los trastornos del ritmo cardíaco.

INDICACIONES

El Clorhidrato de Verapamilo está indicado en adultos, neonatos, infantes, niños y adolescentes para el tratamiento de la enfermedad coronaria (estados con aporte inadecuado de oxígeno al miocardio):

- ✓ angina de pecho estable crónica
- ✓ angina de pecho inestable (angina *in crescendo*, angina de reposo)
- ✓ angina de pecho vasoespástica (angina de Prinzmetal, angina variante)
- ✓ angina post infarto de miocardio en pacientes sin insuficiencia cardíaca si no están indicados los beta bloqueantes.

También está indicado para el tratamiento de los trastornos del ritmo cardíaco en la taquicardia supraventricular paroxística, fibrilación auricular/ aleteo auricular con conducción aurículoventricular rápida excepto en los síndromes de Wolff-Parkinson-White o Lown-Ganong-Levine y para el tratamiento de la hipertensión arterial.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades Farmacodinámicas:**

Blockeante selectivo de los canales de calcio con efectos cardíacos directos, derivados fenilalquilaminas. El Clorhidrato de Verapamilo bloquea la entrada de los iones de calcio en las células del miocardio y en las células musculares de los vasos sanguíneos. Reduce los requerimientos de oxígeno miocárdico interviniendo directamente en los procesos metabólicos consumidores de energía en la célula del músculo cardíaco e indirectamente, reduciendo la poscarga. El efecto del bloqueo del calcio en el músculo liso de las arterias coronarias aumenta la perfusión miocárdica, aún en el tejido post estenótico, y relaja los espasmos coronarios. La acción hipotensora del Clorhidrato de Verapamilo está basada en la reducción de la resistencia vascular periférica, sin aumento de rebote de la frecuencia cardíaca. La presión arterial normal no es afectada notoriamente. El Clorhidrato de Verapamilo posee efectos antiarrítmicos, especialmente ante la presencia de arritmia supraventricular. Retarda la conducción en el nódulo aurículoventricular. El resultado, dependiendo del tipo de arritmia, es el restablecimiento del ritmo sinusal y/o normalización de la frecuencia ventricular. El ritmo cardíaco normal no se altera o desciende levemente.

Propiedades Farmacocinéticas:

El Clorhidrato de Verapamilo es una mezcla racémica que consiste en partes iguales del R-enantiómero y S-enantiómero. El Verapamilo es ampliamente metabolizado. El Norverapamilo es uno de los 12 metabolitos identificados en la orina, tiene entre un 10% a 20% de actividad farmacológica del Verapamilo y representa el 6% de la

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



0652

droga excretada. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario del Norverapamilo y Verapamilo son similares. El estado estable luego de múltiples dosis diarias se alcanza después de tres a cuatro días.

Absorción:

Más del 90% del Verapamilo es absorbido rápidamente del intestino delgado. La disponibilidad sistémica promedio del compuesto inalterado después de una dosis única de **Verapamilo de liberación inmediata** es 22% y de **Verapamilo de liberación prolongada aproximadamente el 33%**, debido al gran metabolismo de primer paso a nivel hepático. La biodisponibilidad es de alrededor de 2 veces más alta con la administración repetida. Los niveles plasmáticos pico del Clorhidrato de Verapamilo se alcanzan una a dos horas después de la de la administración de la forma de liberación inmediata y **cuatro a cinco horas luego de la administración del Verapamilo de liberación prolongada.**

La concentración plasmática máxima de Norverapamilo se alcanza aproximadamente luego de una y cinco horas luego de la administración de liberación inmediata y liberación prolongada, respectivamente. La presencia de alimentos no afecta la biodisponibilidad del Verapamilo.

Los niveles plasmáticos pico del Clorhidrato de Verapamilo se alcanzan una a dos horas después de la dosis. La vida media de eliminación es de tres a siete horas.

Distribución:

El Verapamilo se distribuye ampliamente a través de los tejidos del cuerpo, el volumen de distribución va desde 1.8 hasta 6.8 L/kg en sujetos sanos. La unión del Clorhidrato de Verapamilo a las proteínas plasmáticas es de alrededor del 90%.

Metabolismo:

El Verapamilo es ampliamente metabolizado. Estudios metabólicos in vitro indican que el Verapamilo es metabolizado por el citocromo P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C18.

La droga es metabolizada en forma extensa. En los seres humanos se genera un número de metabolitos (se han identificado doce). De estos metabolitos, solamente el Norverapamilo tiene algún efecto farmacológico apreciable (aproximadamente 20% del Verapamilo).

En hombres sanos, la administración oral del Clorhidrato de Verapamilo sufre un extenso metabolismo por el hígado, con 12 metabolitos identificados, la mayoría sólo en cantidades traza. Los principales metabolitos han sido identificados como diversos N-dealkylated y O-dealkylated productos de Verapamilo.

De estos metabolitos, sólo el Norverapamilo tiene un efecto farmacológico apreciable (aproximadamente el 20% del compuesto original), que se observó en un estudio con perros.

Eliminación:

En cuanto a la administración oral, la vida media de eliminación es de tres a siete horas.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Aproximadamente el 50% de la dosis administrada es eliminada por el riñón dentro de las 24 horas, 70% dentro de los primeros cinco días. Hasta un 16% de la dosis se excreta por heces. Entre un 3% y 4% de lo que se excreta por vía renal se excreta como droga inalterada. El clearance total de Verapamilo es casi tan alto como el flujo sanguíneo hepático, aproximadamente 1 L/h/kg (rango: 0.7-1.3 L/h/kg).

Poblaciones especiales

Pediatría: La información disponible sobre farmacocinética en la población pediátrica es limitada.

Tras la administración intravenosa, la vida media de Verapamilo fue de 9.17 horas y el clearance fue de 30 L/h mientras que es de 70L/h para un adulto de 70 kg. Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio parecen ser algo menor en la población pediátrica en comparación con los adultos.

Pacientes Ancianos: El envejecimiento puede afectar la farmacocinética del Verapamilo administrado a pacientes hipertensos.

La vida media de eliminación puede prolongarse en pacientes ancianos. Se encontró que el efecto antihipertensivo del Verapamilo no está relacionado a la edad.

Insuficiencia Renal

El Verapamilo y Norverapamilo no se eliminan de manera significativa mediante hemodiálisis.

Insuficiencia Hepática:

La vida media del Verapamilo se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática debido al menor clearance y a un mayor volumen de distribución.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El Clorhidrato de Verapamilo, el principio activo de Isoptino Retard, se debe ajustar según la gravedad del proceso de base. Tras una experiencia clínica muy extensa se sabe que la dosis media varía de 240 a 360 mg en todas las indicaciones. No debe sobrepasarse una dosis diaria de 480 mg para la terapia de mantenimiento; la dosis se puede aumentar de forma pasajera. No hay limitaciones en el tiempo de uso. El Clorhidrato de Verapamilo no debe discontinuarse abruptamente en tratamientos prolongados. Se recomienda ir disminuyendo la dosis paulatinamente. Los efectos del Clorhidrato de Verapamilo aumentan y se prolongan entre los enfermos con alteraciones de la función hepática, dependiendo de la gravedad del proceso, porque se retrasa el metabolismo del fármaco. Por eso, la dosis debe ajustarse con mucho cuidado en tales casos y se recomienda empezar por dosis bajas. Los comprimidos de Clorhidrato de Verapamilo 40 mg deberían usarse en pacientes que probablemente muestren una respuesta satisfactoria a dosis bajas (por ejemplo, pacientes con disfunción hepática o pacientes ancianos). Para pacientes que requieran dosis más altas (por ejemplo, 240 mg a 480 mg de Clorhidrato de Verapamilo por día) deberán utilizarse formulaciones con un contenido de droga activa más adecuado. Los comprimidos deberán ingerirse sin chupar ni masticar, con líquido suficiente, preferentemente con las comidas o inmediatamente después de ellas. (**Ver Advertencias y Precauciones**).

Adultos y adolescentes de más de 50 kg:

Enfermedad coronaria, taquicardia paroxística supraventricular, aleteo auricular y fibrilación auricular: La dosis recomendada es de 120 a 480 mg de Clorhidrato de Verapamilo, repartidos en tres ó cuatro tomas (liberación inmediata).

Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

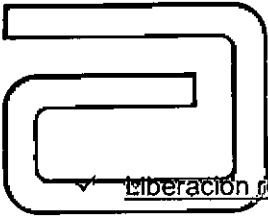
Dra. Mónica Yoshida
 Farmacéutica – Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



0652



✓ Liberación retardada: 120 a 480 mg repartidos en una o dos dosis.

Hipertensión

✓ Liberación inmediata: 120 a 480 mg repartidos en tres-tomas

✓ Liberación retardada: 120 a 480 mg repartidos en una ó dos tomas

La seguridad y eficacia de Clorhidrato de Verapamilo ha sido establecida en niños:

Niños (sólo indicado en trastornos del ritmo cardíaco) - Comprimidos de liberación inmediata:

- ✓ Niños hasta 6 años: Dosis diaria: La dosis recomendada es de 80 a 120 mg de Clorhidrato de Verapamilo, repartidos en dos ó tres tomas.
- ✓ Niños de 6 a 14 años: Dosis diaria: La dosis recomendada es de 80 a 360 mg de Clorhidrato de Verapamilo, repartidos en dos a cuatro tomas.

Disfunción Renal

a información disponible actual se encuentra descripta en Advertencias y Precauciones.

El Clorhidrato de Verapamilo debe ser usado con cautela con un cercano monitoreo en pacientes con Insuficiencia Renal.

CONTRAINDICACIONES

El Clorhidrato de Verapamilo está contraindicado en:

- ✓ Hipersensibilidad a la droga activa o a cualquiera de sus ingredientes inactivos.
- ✓ Shock cardiogénico
- ✓ Bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado (excepto en pacientes con marcapasos funcionante).
- ✓ Síndrome del nódulo sinusal enfermo (excepto en pacientes con marcapasos funcionante).
- ✓ **Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida menor a 35%, y/o presión capilar pulmonar superior a 20 mm Hg (a menos que sea secundaria a una taquicardia supraventricular susceptible a terapia con Verapamilo).**
- ✓ Fibrilación auricular/aleteo **en presencia de** una vía de conducción accesoria (por ejemplo, síndrome de Wolff-Parkinson-White y Lown-Ganong-Levine). **Si se administra Clorhidrato de Verapamilo estos pacientes tienen riesgo de desarrollar una taquiarritmia ventricular incluyendo fibrilación ventricular.**

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Utilizar con cautela anta la presencia de:

- ✓ Bloqueo AV de primer grado.
- ✓ Hipotensión arterial.
- ✓ Bradicardia.
- ✓ Función hepática gravemente deteriorada.
- ✓ **Trastornos de la transmisión neuromuscular:** Enfermedades en las cuales está afectada la transmisión neuromuscular (miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton, distrofia muscular de Duchenne avanzada)

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



0652

Si bien se ha demostrado en estudios comparativos sólidos que la disfunción renal no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del Verapamilo en pacientes con insuficiencia renal terminal, varios informes de casos sugieren que el Verapamilo debe emplearse con precaución y estrecha vigilancia en pacientes con insuficiencia renal. El Verapamilo no se elimina por hemodiálisis.

Insuficiencia Cardíaca:

Insuficiencia Cardíaca en pacientes con fracción de eyección superior a 35% debe ser compensada antes de iniciar tratamiento con Verapamilo y deben ser tratados adecuadamente en todo momento.

Infarto Agudo de Miocardio: Utilizar con precaución en Infarto Agudo de Miocardio complicado por bradicardia, hipotensión marcada o disfunción ventricular izquierda.

Hipotensión: En ocasiones, la acción farmacológica de Verapamilo puede causar una disminución de la presión arterial por debajo de los niveles normales, con mareos o hipotensión sintomática. La incidencia de hipotensión observada en los 4.954 pacientes incorporados a los estudios clínicos fue del 2,5%. En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial por debajo de la normal es poco frecuente. En las pruebas de inclinación a 60 grados (tilt tests) no indujo hipotensión ortostática.

Enzimas Hepáticas Elevadas: Se informaron elevaciones de las transaminasas con o sin aumento concomitante de la fosfatasa alcalina y bilirrubina. Tales elevaciones en ocasiones fueron transitorias y pueden desaparecer, aun cuando se continúe con el tratamiento con Verapamilo. Se demostraron varios casos de daño hepatocelular al reintentar el tratamiento con Verapamilo; la mitad de éstos tenían manifestaciones clínicas (malestar, fiebre o dolor en el cuadrante superior derecho), además de las elevaciones de TGO, TGP y fosfatasa alcalina. Se considera prudente realizar chequeos periódicos de la función hepática en pacientes que reciben Verapamilo.

Vías accesorias de conducción (síndromes de Wolff-Parkinson-White o Lown-Ganong-Levine): Algunos pacientes con fibrilación auricular paroxística o crónica o con aleteo auricular y una vía AV accesoria coexistente desarrollaron aumento de la conducción anterógrada a través de ésta, sorteando el nódulo AV, produciendo una respuesta ventricular muy rápida o fibrilación ventricular después de recibir Verapamilo intravenoso (o digitálicos). Aunque no se ha determinado el riesgo de que esto ocurra con Verapamilo por vía oral, tales pacientes podrían encontrarse en riesgo y se contraindica su uso en estos casos (Ver Contraindicaciones). El tratamiento suele ser la cardioversión eléctrica. Este procedimiento ha sido utilizado en forma segura y efectiva después de la administración de Verapamilo oral.

Bloqueo auriculoventricular/Bloque de primer grado/Bradicardia/Asistolia:

El Clorhidrato de Verapamilo afecta los nodos AV y SA prolongando el tiempo de conducción AV. Usar con precaución, ya que el desarrollo del bloqueo AV de segundo o tercer grado (contraindicaciones) o unifascicular, bloqueo de rama bifascicular o trifascicular requiere la interrupción de dosis subsiguientes de Clorhidrato de Verapamilo y la institución de una terapia adecuada posteriormente, si fuera necesario.

El Clorhidrato de Verapamilo raramente puede producir bloqueo AV de segundo o tercer grado, bradicardia y en casos extremos, asistolia. Es más probable que esto se observe en pacientes con síndrome del seno enfermo (enfermedad nodal SA), que es más frecuente en ancianos. La asistolia en pacientes sin síndrome de seno enfermo es generalmente de corta duración (algunos segundos o menos), con retorno espontáneo al ritmo nodal AV o sinusal normal. En caso de no producirse la pronta normalización, deberá instituirse inmediatamente el tratamiento adecuado. **Ver Reacciones Adversas.**

Antiarrítmicos, beta-bloqueantes: La potenciación mutua de los efectos cardiovasculares (mayor grado de bloqueo AV, mayor grado de disminución de la frecuencia cardíaca, inducción de insuficiencia cardíaca e hipotensión potenciada).

Se ha observado bradicardia asintomática (36 latidos/minuto) con marcapasos auricular errante en pacientes que reciben concomitantemente gotas oculares con Timolol (bloqueante beta-adrenérgico) y Clorhidrato de Verapamilo vía oral.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

0652



Digoxina: Si el Verapamilo es administrado concomitantemente con digoxina, reducir la dosis de digoxina. Ver **Interacciones Medicamentosas.**

Pacientes con miocardiopatía hipertrófica: En 120 pacientes con miocardiopatía hipertrófica (la mayoría de ellos con resistencia o intolerancia al Propranolol) que recibieron tratamiento con Verapamilo en dosis de hasta 720 mg/día, se observaron diversos efectos adversos. Tres fallecieron con edema pulmonar; todos presentaban obstrucción severa del tracto de salida del ventrículo izquierdo y antecedentes de disfunción ventricular izquierda. Otros ocho sufrieron edema pulmonar, hipotensión severa o ambas complicaciones; en la mayoría de ellos se comprobó una presión de enclavamiento capilar pulmonar anormalmente elevada (más de 20 mm Hg) y obstrucción severa al flujo de salida del ventrículo izquierdo. La administración concomitante de Quinidina (Ver Interacciones Medicamentosas) precedió hipotensión severa en 3 de los 8 pacientes (2 de los cuales desarrollaron edema pulmonar). Se ha informado de bradicardia sinusal en un 11% de los pacientes, bloqueo AV de II grado en un 4% y paro sinusal en un 2%. Se debe considerar que este grupo de pacientes tuvo una enfermedad seria con un alto índice de mortalidad. La mayoría de los efectos adversos respondieron bien a la reducción de la dosis y en muy raras ocasiones se debió discontinuar la terapia con Verapamilo.

Embarazo: Hasta el momento no hay **información de** estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El Clorhidrato de Verapamilo deberá ser utilizado sólo si es realmente necesaria. El Verapamilo atraviesa la barrera placentaria y su presencia ha sido medida en la sangre del cordón umbilical.

Insuficiencia Hepática: Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa (Ver también Posología)

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinaria:

Debido a su efecto antihipertensivo, dependiendo de la respuesta individual el Clorhidrato de Verapamilo puede afectar la capacidad de reaccionar hasta el punto de afectar la capacidad de conducir un vehículo, manejar una máquina o trabajar en condiciones peligrosas. Esto aplica aún más al comienzo del tratamiento, cuando aumenta la dosis, cuando se cambia de otro medicamento y en combinación con el alcohol. El Verapamilo puede aumentar los niveles séricos de alcohol en sangre y enlentecer su eliminación. Por lo tanto, los efectos del alcohol pueden exacerbarse.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios metabólicos in vitro indican que el Clorhidrato de Verapamilo es metabolizado por el citocromo P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C18. El Verapamilo ha demostrado ser un inhibidor de las enzimas CYP3A4 y de la glucoproteína-P (gp-P). Se han informado interacciones clínicamente significativas con inhibidores de CYP3A4 que provocan elevación de los niveles plasmáticos de Clorhidrato de Verapamilo, mientras que los inductores de CYP3A4 han causado disminución de los niveles plasmáticos de Clorhidrato de Verapamilo; por lo tanto los pacientes deberán ser monitoreados debido a estas interacciones medicamentosas. La siguiente tabla proporciona una lista de las interacciones medicamentosas potenciales debido a razones farmacocinéticas.

Interacciones Medicamentosas Potenciales asociadas con Verapamilo

| Droga concomitante | Efecto potencial sobre el Verapamilo o droga concomitante | Comentario |
|--------------------|--|----------------------------|
| Alfa bloqueantes | | |
| Prazosina | ↑ C _{max} Prazosina (~40%) sin efecto sobre la vida media | Efecto hipotensor aditivo. |
| Terazosina | ↑ AUC Terazosina (~24%) y C _{max} (~25%) | |
| Antiarrítmicos | | |

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

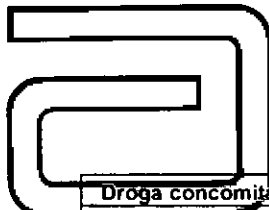
Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Ing. E. Butty 240 12° Piso C1001AFB
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
 Fax 54 11 5776 7217



0652



| Droga concomitante | Efecto potencial sobre el Verapamilo o droga concomitante | Comentario |
|---|---|--|
| Flecainida | Afecta mínimamente el clearance plasmático de Flecainida (<-10%); ningún efecto sobre clearance plasmática del Verapamilo | Ver Advertencias y Precauciones. |
| Quinidina | ↓ clearance oral de Quinidina (~36%) | Hipotensión. Puede ocurrir edema pulmonar en pacientes con cardiopatía obstructiva hipertrófica. |
| Antiasmáticos | | |
| Teofilina | ↓ clearance oral y sistémico en ~20% | La reducción del clearance disminuyó en fumadores (~11%) |
| Anticonvulsivos/antiepilépticos | | |
| Carbamazepina | ↑ AUC Carbamazepina (~46%) en pacientes con epilepsia parcial refractaria | ↑ niveles de carbamazepina. Esto puede producir efectos secundarios de la carbamazepina tales como diplopía, cefalea, ataxia o mareo. |
| Fenitoína | ↓ concentraciones plasmáticas de Verapamilo | |
| Antidepresivos | | |
| Imipramina | ↑ AUC Imipramina (~15%) | Ningún efecto sobre el nivel del metabolito activo, Desipramina |
| Antidiabéticos | | |
| Gliburida | ↑ C _{max} Gliburida (~28%), AUC (~26%) | |
| Antigotosos | | |
| Colchicina | ↑ AUC Colchicina (~2.0 veces) y C _{max} (~1.3 veces) | Reducir dosis de Colchicina (ver prospecto de Colchicina). |
| Antiinfecciosos | | |
| Claritromicina | Posible ↑ de los niveles de Verapamilo | |
| Eritromicina | Posible ↑ en niveles de Verapamilo | |
| Rifampin | ↓ AUC Verapamilo (~97%), C _{max} (~94%), biodisponibilidad oral (~92%) No hay cambios en la PK con la administración intravenosa de Verapamilo. | El efecto hipotensor puede reducirse. |
| Telitromicina | Posible ↑ in niveles de Verapamilo | |
| Antineoplásicos | | |
| Doxorubicina | ↑ AUC Doxorubicina (104%) y C _{max} (61%) con administración de Verapamilo oral No hubo cambios importantes en PK de Doxorubicina con la administración intravenosa de Verapamilo | En pacientes con células pequeñas de cáncer pulmonar En pacientes con neoplasmas avanzados |
| Barbitúricos | | |
| Fenobarbital | ↑ clearance oral Verapamilo (~5 veces) | |
| Benzodiazepinas y otros ansiolíticos | | |
| Buspirona | ↑ AUC Buspirona, C _{max} en ~3.4-veces | |
| Midazolam | ↑ AUC Midazolam (~3-veces) y C _{max} (~2-veces) | |
| Beta bloqueantes | | |
| Metoprolol | ↑ AUC Metoprolol (~32.5%) y C _{max} (~41%) en pacientes con angina | Ver Advertencias y Precauciones |
| Propranolol | ↑ AUC Propranolol (~65%) y C _{max} (~94%) en pacientes con angina | |
| Glicósidos cardíacos | | |
| Digitoxina | ↓ clearance total corporal de la Digitoxina (~27%) y clearance extrarrenal (~29%) | |
| Digoxina | Sujetos sanos: ↑ C _{max} de Digoxina en (~44%) ↑ Digoxin C _{12h} (~53%) ↑ C _{ss} de Digoxina en (~44%) y ↑ AUC de Digoxina en (~50%) | Reducir dosis de Digoxina. Ver también Advertencias y Precauciones |
| Antagonistas de los Receptores H2 | | |
| Cimetidina | ↑ AUC de R- (~25%) y S- (~40%) Verapamilo con correspondiente ↓ en R- y S-clearance del Verapamilo | La Cimetidina reduce el clearance de Verapamilo luego de la administración intravenosa de Verapamilo |
| Inmunológicos/Inmunosupresores | | |
| Ciclosporina | ↑ AUC, C _{ss} , C _{max} de Ciclosporina en ~45% | |

Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
 Farmacéutica – Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



0652

| Droga concomitante | Efecto potencial sobre el Verapamilo o droga concomitante | Comentario |
|--|---|---|
| Everolimus | <i>Everolimus</i> : ↑ AUC (~3.5 veces) y ↑ C _{max} (~2.3 veces) <i>Verapamilo</i> : ↑ C _{trough} (~2.3 veces) | Pueden ser necesarias ajustes de dosis y determinaciones de concentraciones. |
| Sirolimus | <i>Sirolimus</i> : ↑ AUC (~2.2 veces) <i>S-Verapamilo</i> : ↑ AUC (~1.5 veces) | Pueden ser necesarias ajustes de dosis y determinaciones de concentraciones. |
| Tacrolimus | Posible ↑ en niveles de Tacrolimus | |
| Agentes reductores de lípidos (Inhibidores de la HMG-CoA reductasa) | | |
| Atorvastatina | Posible ↑ en niveles de Atorvastatina - ↓ del AUC de Verapamilo en 43%. ↑ <i>Verapamilo</i> AUC (~63%) y C _{max} (~32%) | Sigue información adicional |
| Lovastatina | Posible ↑ en niveles de Lovastatina | |
| Simvastatina | ↑ AUC Simvastatina (~2.6-veces), C _{max} (~4.6-veces) | |
| Agonistas de los receptores de Serotonina | | |
| Almotriptan | ↑ Almotriptan AUC (~20%) ↑ C _{max} (~24%) | |
| Uricosúricos | | |
| Sulfpirazona | ↑ clearance oral de Verapamilo (~3-veces) ↓ biodisponibilidad (~60%) | El efecto hipotensor puede reducirse |
| | No hay cambios en la PK con la administración intravenosa de Verapamilo | |
| Otros | | |
| Jugo de pomelo | ↑ R- (~49%) y S- (~37%) AUC de Verapamilo - ↑ R- (~75%) y S- (~51 %) C _{max} de Verapamilo | Vida media de eliminación y clearance renal no afectados. Por lo tanto el jugo de pomelo no debe ser ingerido con Verapamilo |
| Hierba de San Juan | ↓ R- (~78%) y S- (~80%) AUC de Verapamilo con correspondientes reducciones en la C _{max} | |

Información sobre otras interacciones medicamentosas e interacciones medicamentosas adicionales

Antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores: Potenciación del efecto hipotensor.

Agentes antivirales VIH: Debido al potencial inhibitorio metabólico de alguno de los agentes antivirales VIH, tales como Ritonavir, las concentraciones en plasma del Verapamilo pueden incrementarse. Se debe utilizar con precaución o se puede reducir la dosis de Verapamilo.

Litio: Se ha reportado un aumento de la neurotoxicidad del litio durante la terapia concomitante de Clorhidrato de Verapamilo-Litio con ningún cambio o un aumento en los niveles séricos de litio.

sin embargo, la adición de Clorhidrato de Verapamilo también ha resultado en la reducción de los niveles de litio sérico en pacientes que reciben en forma crónica y estable litio oral. Los pacientes que reciben ambas drogas deben ser monitoreados cuidadosamente.

Bloqueantes neuromusculares: Puede potenciarse el efecto de los agentes neuromusculares. Puede ser necesario reducir la dosis de Clorhidrato de Verapamilo y/o la dosis del agente bloqueante neuromuscular cuando se los utiliza concomitantemente.

Ácido acetilsalicílico: Aumento de la tendencia al sangrado.

Etanol (alcohol): Elevación de los niveles plasmáticos del etanol.

Inhibidores de la HMG Co-A Reductasa ("Estatinas"): El tratamiento con inhibidores de la HMG CoA reductasa (por ejemplo Simvastatina, Atorvastatina o Lovastatina) en un paciente que toma Verapamilo, debe comenzarse con la dosis más baja posible) y luego titular en forma ascendente. Si el tratamiento con Verapamilo se va agregar a pacientes que ya toman un inhibidor de la HMG CoA reductasa (por ejemplo Simvastatina, Atorvastatina o Lovastatina), se debe considerar

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



una reducción en la dosis inicial de la estatina y re- titular en base a las concentraciones de colesterol en suero. Pravastatina y Rosuvastatina no son metabolizadas por la CYP3A4 y tienen menos probabilidades de interactuar con Verapamilo.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas con Verapamilo han sido informados durante la vigilancia post comercialización o en estudios clínicos fase IV y se detallan por clase de sistema orgánico.

Las frecuencias están definidas como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes (de $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); Raras (de $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); Muy Raras ($< 1/10,000$); Desconocida (no puede ser estimada con la información disponible).

Las reacciones adversas más comunes fueron dolor de cabeza, mareos, trastornos gastrointestinales: Nauseas, constipación, dolor abdominal, así como también bradicardia, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, enrojecimiento, edema periférico y fatiga.

Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con Verapamilo y actividades de vigilancia post-comercialización

| MedDRA – Clase de Sistema Orgánico | Frecuentes | Infrecuente | Rara | Desconocida |
|---|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------|---|
| Trastornos del sistema inmune | | | | Hipersensibilidad |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareos Cefaleas | | Parestesia Temblor | Trastornos extrapiramidales, parálisis (tetraparesia), convulsiones |
| Trastornos psiquiátricos | | | Somnolencia | |
| Trastornos del oído y laberinto | | | Tinnitus | Vertigo |
| Trastornos Cardíacos | Bradicardia | Palpitaciones, Taquicardia | | Bloqueo Auriculoventricular (1º, 2º, 3º), Insuficiencia Cardíaca, Paro Sinusal, Bradicardia Sinusal, Asistolia |
| Trastornos vasculares | Enrojecimiento, Hipotensión | | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | | | | Broncoespasmo |
| Trastornos gastrointestinales | Constipación, nausea | Dolor abdominal | Vómitos | Molestias abdominales, Hiperplasia gingival, Heo. |
| Trastornos de la piel y del tejido dérmico | | | Hiperhidrosis | Angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Alopecia, Pícarón, Prurito, Púrpura, Rash maculopapular, Urticaria |
| Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | | Artralgia, Debilidad muscular, Mialgia |
| Trastornos del Sistema reproductor y mamario | | | | Disfunción eréctil, Galactorrea, Ginecomastia |
| Trastornos generales y del sitio de administración | Edema periférico | Fatiga | | |
| Investigaciones | | | | Aumento de prolactina en sangre, aumento de enzimas hepáticas |

Hubo un reporte postmarketing de parálisis (tetraparesia) asociado con el uso combinado de Verapamilo y Colchicina. Esto pudo haber sido causado por el cruce de la Colchicina a través de la barrera hematoencefálica debido a la inhibición de la CYP3A4 y de la gp-P por el Verapamilo. **Ver Información sobre Otras Interacciones Medicamentosas e Interacciones Medicamentosas Adicionales**

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

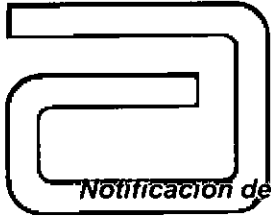
Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



0652



Notificación de sospecha de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas es una forma importante de reunir más información para monitorear continuamente el balance riesgo/beneficio del medicamento.

SOBREDOSIS

Síntomas: Hipotensión, bradicardia hasta un bloqueo AV de alto grado y paro sinusal, hiperglucemia, estupor y acidosis metabólica. Han habido muertes provocadas por sobredosis.

Tratamiento: El tratamiento de la sobredosis con Clorhidrato de Verapamilo debe ser, principalmente, de sostén, aunque han sido utilizados la administración parenteral de calcio, estimulación beta-adrenérgica y el lavado gastrointestinal. Debido a la potencial absorción retardada del producto de liberación retardada, los pacientes pueden recibir observación y hospitalización de hasta 48 horas. El Clorhidrato de Verapamilo no puede ser eliminado mediante hemodiálisis. **La asistolia debe ser manejada por las medidas habituales, incluyendo la estimulación beta adrenérgica (por ejemplo, clorhidrato de Isoproterenol).**

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- ✓ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4962-6666/ 2247
- ✓ Hospital A. Posadas – Provincia Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- ✓ Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- ✓ Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata - Teléfono: (0221) 451-5555
- ✓ Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 25° C. Proteger de la luz y de la humedad. El fármaco no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en la caja.

PRESENTACIÓN

Isoptino Retard® 120 mg: Envasés conteniendo 20 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 31.804.

Laborado por Abbott Laboratórios do Brasil; Estrada dos Bandeirantes 2400, Jacarepaguá, Rio de Janeiro - Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. – Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ing. Allan, Partido de Florencio Varela -Directora Técnica: Mónica E. Yoshida Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Junio 2010 – Aprobado por Disposición ANMAT N° 5106/10, 8/Sept/2010.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.