

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 hidrocloreto de verapamilo 80 mg.
Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido contiene hidrocloreto de verapamilo 120 mg.
Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido contiene hidrocloreto de verapamilo 180 mg.
Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido contiene hidrocloreto de verapamilo 240 mg.

Excipientes con efecto conocido:

Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido contiene alginato sódico, 160 mg.
Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido contiene alginato sódico, 240 mg.
Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido contiene alginato sódico, 320 mg.

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 de color blanco.
- *Formulaciones de liberación prolongada:*
Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada: comprimidos redondos de color blanco marcado 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.
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 rectangular con puntas redondeadas y ranurados, de color amarillo pálido.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- 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

Se ajustará individualmente.

Como orientación se aconseja la siguiente:

Prevención secundaria post-infarto de miocardio y angina de pecho:

Adultos: 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 arterial:

Adultos: La dosis usual es de 240 mg/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.

Niños: Máximo 10 mg/Kg/día en varias tomas.

4.3 Contraindicaciones

Formas orales:

- Hipersensibilidad conocida al hidrocloreuro de verapamilo o a cualquiera de los excipientes (ver sección 6.1).
- Insuficiencia cardíaca izquierda.
- Hipotensión (sistólica menor de 90 mm Hg) o shock cardiogénico.
- Enfermedad del seno (excepto si existe un marcapasos implantado).
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado (excepto si existe un marcapasos implantado).
- Pacientes con flutter ó fibrilación auricular que tengan un tracto AV accesorio de conducción (síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome de Lown-Ganong-Levine).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Formas orales:

- Deberá utilizarse con precaución en la fase aguda del infarto de miocardio.

- Los pacientes con insuficiencia cardiaca o depresión de la función ventricular deberán ser compensados antes de iniciarse el tratamiento con verapamilo.
- En insuficiencia hepática ó renal la dosis se ajustará individualmente.
- En sujetos con disminución de la transmisión neuromuscular deberá utilizarse con precaución (especialmente los afectados por la miastenia grave, el síndrome de Lambert-Eaton y por la distrofia muscular avanzada de Duchenne).
- 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:

Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada contiene 0,8 mmol (18,6 mg) de sodio por comprimido, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada contiene 1,1 mmol (25,55mg) de sodio por dosis, lo que debe tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Manidón retard 240 mg comprimidos de liberación prolongada contiene 1,48 mmol (34,07mg) de sodio por dosis, lo que debe tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en 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	↑ Cmax prazosin (~ 40%) sin efecto sobre la semivida	Ver información 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 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)	
Benzodiacepinas 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% ↑ C _{ss} 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, C _{ss} , 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	↑ AUC de verapamilo-R (~ 49%) y -S (~ 37%) ↑ Cmax de verapamilo-R (~ 75%) y -S (~ 51%)	No afectados la semivida de eliminación ni el aclaramiento renal
Mosto de San Juan	↓ AUC de verapamilo-R (~ 78%) y -S (~ 80%) con las reducciones correspondientes en Cmax	

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 hidrocloreuro de verapamilo y/o la dosis del agente bloqueante neuromuscular cuando los fármacos se usan de forma concomitante.
- **Ácido acetilsalicílico**

Aumenta la tendencia al sangrado.
- **Etanol (alcohol)**

Elevación de los niveles plasmáticos de etanol.
- **Inhibidores de HMG Co-A Reductasa (“Estatinas”)**

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

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

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 hidrocloreuro de verapamilo intravenoso, han ocurrido efectos adversos graves. El empleo concomitante de hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de verapamilo se excreta por la leche materna. Los datos disponibles en humanos son limitados. Las formas orales muestran que la cantidad de hidrocloreuro 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. Sólo se administrará verapamilo durante la lactancia si el tratamiento se considera esencial debido a las posibles reacciones adversas en lactantes.

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

Las reacciones adversas han sido espontáneamente referidas después de la autorización del Manidón oral. 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.

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con verapamilo se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación: No conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Clase de órgano o sistema	Frecuencias	Acontecimiento adverso, término preferente (Versión 12.1 MedDRA)
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Cefalea Mareo Parestesia Temblor Trastorno extrapiramidal
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida No conocida	Vértigo Tinnitus
Trastornos cardíacos	No conocida No conocida No conocida	Bloqueo auriculoventricular ² Bradicardia sinusal Pausa sinusal

	No conocida No conocida No conocida No conocida	Edema periférico Palpitaciones Taquicardia Insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	No conocida No conocida	Hipotensión Sofocos
Trastornos gastrointestinales	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Náuseas Vómitos Estreñimiento Íleo Hiperplasia gingival Dolor abdominal Malestar abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Angioedema Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Rash maculopapular Alopecia Urticaria Púrpura Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida No conocida No conocida	Debilidad muscular Mialgia Artralgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida No conocida No conocida	Disfunción eréctil Ginecomastia Galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocida	Fatiga
Exploraciones complementarias	No conocida No conocida	Aumento de enzimas hepáticas Aumento de prolactina en sangre

² Se ha seleccionado el término preferido MedDRA de “Bloqueo auriculoventricular” para incluir el término “Bloqueo auriculoventricular (1º,2º,3º)” de la Ficha Técnica Internacional de verapamilo oral. Sin embargo, el término referido puede separarse también en los siguientes tres términos preferidos: 1) “Bloqueo auriculoventricular de primer grado”, 2) “Bloqueo auriculoventricular de segundo grado” y “Bloqueo auriculoventricular de tercer grado”

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. No se recomienda el uso combinado de verapamilo y colchicina.

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 hidrocloreto 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

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 y estearato de magnesio.

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

Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada: Celulosa microcristalina, alginato sódico, povidona, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 400, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo (E-172), cera montana éster glicólico, etanol anhidro y agua purificada.

Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: celulosa microcristalina, alginato sódico, povidona, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 400, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio (E-171), amarillo de quinoleína (E-104), cera montana éster glicólico, etanol anhidro y agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

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: 3 años

Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: 5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 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.

Manidón retard 120 mg comprimidos de liberación prolongada: envases con 60 comprimidos de liberación prolongada.

Manidón retard 180 mg comprimidos de liberación prolongada: envases con 60 comprimidos de liberación prolongada ranurados.

Manidón HTA 240 mg comprimidos de liberación prolongada: envases con 30 comprimidos de liberación prolongada ranurados.

(Todas las formas orales Manidón se presentan en blister).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

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

Octubre 2012