

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Isoptin, 5 mg/2 ml, solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma ampola de 2 ml contém 5 mg de cloridrato de verapamilo.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio - 3,35 mg (sob a forma de cloreto de sódio) por ml de solução injetável.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O cloridrato de verapamilo está indicado em adultos, recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes para:

- Perturbações taquicárdicas do ritmo, tais como taquicardia paroxística supraventricular, fibrilhação/flutter auriculares com taquiarritmia (exceto nas síndromes de Wolf-Parkinson-White ou Lown-Ganong-Levine), extrassistolia supraventricular, extrassistolia ventricular, no caso de surgirem como consequência de uma cardiopatia isquémica.
- Crises hipertensivas.
- Insuficiência coronária aguda (espasmos coronários).

4.2 Posologia e modo de administração

O cloridrato de verapamilo deve ser administrado através de uma injeção intravenosa lenta durante, pelo menos, 2 minutos sob controlo eletrocardiográfico contínuo e monitorização da pressão arterial.

Os medicamentos de administração parentérica devem ser examinados visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes de serem administrados, sempre que a solução e o recipiente o permitam.

O cloridrato de verapamilo é fisicamente compatível e quimicamente estável na maioria das soluções parentéricas de grande volume durante, pelo menos, 24 horas a 25°C protegido da luz. Utilize apenas se a solução estiver límpida e se o selo do frasco para injetável não estiver danificado.

As frações de solução não utilizadas devem ser rejeitadas imediatamente após a recolha de qualquer porção da ampola.

Por razões de estabilidade, não se recomenda a diluição deste medicamento em lactato de sódio injetável USP em sacos de cloreto polivinilo.

Deve ser evitada a mistura de cloridrato de verapamilo intravenoso com albumina, anfotericina B, cloridrato de hidralazina ou trimetoprim e sulfametoxazol.

O cloridrato de verapamilo irá precipitar em qualquer solução com pH superior a 6,0.

Salvo outras indicações do médico, a posologia recomendada é a seguinte:

Adultos:

Dose inicial: 5 a 10 mg (0,075 a 0,15 mg/Kg de peso corporal) administrados em bólus intravenoso durante pelo menos 2 minutos, dissolvidos numa solução fisiológica de cloreto de sódio, glicose, levulose ou em soluções similares (pH <6,5), até uma dose total de 100 mg/dia, como valor médio.

Dose de repetição: 10 mg (0,15 mg/kg de peso corporal) 30 minutos após a primeira dose, caso a resposta inicial não seja adequada.

Populações especiais

Idosos: a dose deve ser administrada durante pelo menos 3 minutos de modo a minimizar o risco de efeitos adversos do fármaco.

População pediátrica

Crianças: As quantidades de verapamilo são injetadas por via intravenosa de acordo com a idade e com o efeito. O fármaco só deve ser administrado até ao início do efeito pretendido.

A segurança e a eficácia de cloridrato de verapamilo injetável foram estabelecidas em recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes:

Dose inicial:

0 a 1 ano – 0,1 a 0,2 mg/Kg de peso corporal (geralmente uma dose única varia entre 0,75 a 2 mg) deve ser administrado em bólus intravenoso durante pelo menos 2 minutos, sob monitorização ECG contínua.

1 a 15 anos – 0,1 a 0,3 mg/Kg de peso corporal (geralmente uma dose única varia entre 2 a 5 mg) deve ser administrado em bólus intravenoso durante pelo menos 2 minutos. Não exceder 5 mg.

Dose de repetição:

0 a 1 ano – 0,1 a 0,2 mg/Kg de peso corporal (geralmente uma dose única varia entre 0,75 a 2 mg) 30 minutos após a primeira dose, caso a resposta inicial não seja adequada.

1 a 15 anos – 0,1 a 0,3 mg/Kg de peso corporal (geralmente uma dose única varia entre 2 a 5 mg) 30 minutos após a primeira dose, caso a resposta inicial não seja adequada. Não exceder 10 mg em dose única.

Recém-nascidos: 0,75 - 1 mg (= 0,3-0,4 ml)

Lactentes: 0,75 - 2 mg (= 0,3-0,8 ml)

Crianças de 1 - 5 anos: 2 - 3 mg (= 0,8-1,2 ml)

Crianças dos 6 - 14 anos: 2,5 - 5 mg (= 1-2 ml)

No caso de surgirem sintomas de uma insuficiência cardíaca resultantes de uma taquicardia (esgotamento energético do miocárdio) é necessário efetuar uma digitalização antes da administração intravenosa de Isoptin.

Infusão por via intravenosa em crises hipertensivas:

Inicia-se o tratamento com a administração de 0,05-0,1 mg/kg/hora e, se o efeito terapêutico desejado não for atingido, duplicar ou aumentar a dose com intervalos de 30-60 minutos.

A dose média total é de 1,5 mg/Kg/dia.

Em doentes com função hepática diminuída, a biodisponibilidade do verapamilo pode ser substancialmente maior, por isso a posologia deve ser ajustada nestes doentes.

Administração intravenosa.

4.3 Contraindicações

Isoptin solução injetável não deve ser administrado nas seguintes situações clínicas:

-Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

-Hipotensão grave ou choque cardiogénico.

-Perturbações graves da condução dos estímulos (bloqueio AV de 2º ou 3º grau exceto em doentes com pacemaker artificial).

-Síndrome do nódulo sinusal (exceto em doentes com pacemaker artificial).

- Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida inferior a 35% e/ou pressão de encravamento pulmonar superior a 20 mmHg (exceto se secundária a uma taquicardia supraventricular sujeita a terapêutica com cloridrato de verapamilo).
- Doentes medicados com fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos intravenosos (ex. propranolol). O cloridrato de verapamilo intravenoso e fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos intravenosos, não devem ter uma administração próxima (de algumas horas), uma vez que ambos podem ter um efeito depressor na contratilidade do miocárdio e na condução AV.
- Doentes com flutter auricular ou fibrilhação auricular em presença de vias acessórias (Síndromes de Wolff-Parkinson-White e Lown-Ganong-Levine). Estes doentes estão em risco de desenvolver taquiarritmias ventriculares incluindo fibrilhação ventricular caso o cloridrato de verapamilo seja administrado.
- Taquicardia ventricular: a administração intravenosa de cloridrato de verapamilo a doentes com taquicardia ventricular complexa ($qrs \geq 0,12$ segundos) pode resultar em deterioração hemodinâmica significativa e fibrilhação ventricular. Deste modo, em situações de emergência e previamente à instituição da terapêutica, é imperativo o diagnóstico prévio e a diferenciação de episódios de taquicardia supraventricular.
- Insuficiência cardíaca descompensada.
- Combinação com ivabradina (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A administração intravenosa só deve ser praticada pelo médico.
O cloridrato de verapamilo injetável deve ser administrado intravenosamente de forma lenta e durante um período não inferior a 2 minutos, sob ECG contínuo e monitorização da pressão sanguínea arterial.

Enfarte agudo do miocárdio

Utilize com precaução no enfarte agudo do miocárdio agravado por bradicardia, hipotensão marcada ou disfunção do ventrículo esquerdo.

Hipotensão

O cloridrato de verapamilo injetável causa frequentemente uma redução na pressão sanguínea arterial para valores inferiores aos níveis base, que apesar de serem geralmente transitórios e assintomáticos, poderão provocar tonturas.

Bloqueio AV de 1º grau/ Bradicardia

O cloridrato de verapamilo atua ao nível dos nódulos AV e SA e prolonga o tempo de condução AV. Utilize com precaução uma vez que o desenvolvimento do bloqueio AV de 2º ou 3º grau (contraindicado) ou no caso do bloqueio de ramo de feixe unifascicular, bifascicular ou trifascicular requer uma descontinuação nas doses subseqüentes do cloridrato de verapamilo e instituição de uma terapêutica adequada, caso necessário.

O cloridrato de verapamilo atua ao nível dos nódulos AV e SA e raramente poderá causar bloqueio AV de 2º ou 3º grau, bradicardia e, em casos extremos, assistolia. Esta

situação é mais provável de ocorrer em doentes com síndrome do nódulo sinusal (Doença do nódulo SA), a qual é mais comum na população idosa.

A assistolia nos doentes que não apresentam síndrome do nódulo sinusal é geralmente de curta duração (poucos segundos ou menos), com uma recuperação espontânea para um ritmo sinusal normal ou nodal AV. Caso esta situação não ocorra de imediato, deverá iniciar-se rapidamente uma terapêutica adequada. Ver secção 4.8.

Antiarrítmicos, Beta-bloqueadores

Potenciação mútua dos efeitos cardiovasculares (bloqueio AV de alto grau, diminuição acentuada da frequência cardíaca, indução de insuficiência cardíaca e hipotensão marcada). Num doente tratado simultaneamente com gotas oftálmicas de timolol (um bloqueador beta-adrenérgico) e cloridrato de verapamilo oral verificou-se a ocorrência de bradicardia assintomática (36 batimentos/minuto) acompanhada de wandering pacemaker auricular.

Digoxina

Reduzir a dose de digoxina, caso o verapamilo seja administrado concomitantemente com digoxina. Ver secção Interações medicamentosas e outras formas de interação.

Insuficiência cardíaca

Doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção superior a 35% devem ser compensados antes de iniciarem terapêutica com verapamilo e devem ser adequadamente tratados de acordo com as recomendações em vigor.

Inibidores da HMG-CoA redutase (“estatinas”) - Ver secção 4.5.

Perturbações da transmissão neuromuscular

Cloridrato de verapamilo deve ser utilizado com precaução na presença de doenças nas quais a transmissão neuromuscular esteja afetada (miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton, distrofia muscular de Duchenne avançada).

Outros

Populações especiais

Insuficiência renal

Embora tenha sido demonstrada, em estudos comparativos robustos, que uma função renal comprometida não tem efeitos sobre a farmacocinética do verapamilo em doentes com insuficiência renal terminal, alguns relatórios sugerem que verapamilo deve ser utilizado com precaução e sob monitorização cuidadosa em doentes com função renal comprometida. Verapamilo não pode ser removido por hemodiálise.

Insuficiência hepática

Utilize com precaução nos doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.2)

Terapêutica antiarrítmica concomitante

Digitálicos

Tem sido utilizado concomitantemente o cloridrato de verapamilo injetável e preparações digitálicas, considerando que ambos os fármacos diminuem a condução AV, os doentes devem ser monitorizados relativamente a bloqueio AV ou bradicardia excessiva.

Quinidina

Um reduzido número de doentes tem sido tratado com cloridrato de verapamilo intravenoso e quinidina oral, foram descritos alguns casos de hipotensão em doentes tratados com quinidina oral e cloridrato de verapamilo intravenoso. Deste modo, deve-se-á ter precaução aquando da administração desta combinação de fármacos.

Flecainida

Um estudo realizado em voluntários saudáveis demonstrou que a administração concomitante de flecainida e cloridrato de verapamilo poderá ter efeitos aditivos na redução da contratilidade do miocárdio, prolongamento da condução AV e prolongamento da repolarização.

Disopiramida

Até serem obtidos dados relativos a possíveis interações entre o cloridrato de verapamilo e a disopiramida, a disopiramida não deve ser administrada 48 horas antes ou 24 horas depois da administração de cloridrato de verapamilo.

Fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos

Doentes tratados com cloridrato de verapamilo intravenoso e beta-bloqueadores orais, considerando que ambos os fármacos poderão ter um efeito depressor na contratilidade do miocárdio ou na condução AV, deve ser considerada a possibilidade de interações prejudiciais. A administração intravenosa concomitante de beta-bloqueadores e de cloridrato de verapamilo demonstrou causar efeitos secundários graves (ver secção 4.3 Contraindicações), especialmente em doentes com cardiomiopatia grave, insuficiência cardíaca congestiva ou enfarte do miocárdio recente.

Um reduzido número de doentes tratados com cloridrato de verapamilo apresentaram reacções adversas graves com risco de vida (flutter/fibrilhação auricular com ritmo ventricular rápido, acompanhado de vias acessórias, hipotensão marcada ou bradicardia/assistolia extremas).

Em doentes com distrofia muscular progressiva foi observado, após a administração de Isoptin por via intravenosa, um caso de paragem respiratória por falha da função muscular.

Na insuficiência coronária aguda, a administração intravenosa só deve ser realizada atendendo-se cuidadosamente à indicação (exclusão de um enfarte do miocárdio) e sob controlo estrito do doente.

Não foram realizados estudos controlados da administração de cloridrato de verapamilo na população pediátrica, pelo que a administração de cloridrato de verapamilo em crianças deverá ser cuidadosa.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml de solução injetável, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em casos raros, ocorreram efeitos secundários graves, incluindo em doentes com cardiomiopatia grave, insuficiência cardíaca congestiva ou enfarte do miocárdio recente, que receberam bloqueadores beta-adrenérgicos intravenosos ou disopiramida concomitantemente com o cloridrato de verapamilo intravenoso. O uso simultâneo de cloridrato de verapamilo injetável com medicamentos que diminuem a função adrenérgica poderá resultar numa resposta hipotensiva exagerada.

Estudos de metabolismo realizados in vitro demonstram que o cloridrato de verapamilo é metabolizado pelo citocromo P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C18. O verapamilo demonstrou ser um inibidor das enzimas do CYP3A4 e da glicoproteína-P (PgP). Foram reportadas interações clinicamente significativas com inibidores do CYP3A4 causando aumento dos níveis plasmáticos de cloridrato de verapamilo, enquanto que indutores do CYP3A4 causavam uma diminuição dos níveis plasmáticos de cloridrato de verapamilo. Por este motivo, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para este tipo de interações medicamentosas. A administração concomitante de verapamilo com um fármaco metabolizado principalmente pelo CYP3A4, ou que seja um substrato da gp-P, pode estar associada a aumentos nas concentrações dos fármacos que podem aumentar ou prolongar quer os efeitos terapêuticos quer adversos do fármaco concomitante.

A tabela seguinte contém as possíveis interações medicamentosas associadas com o verapamilo, devido a razões de farmacocinética:

Potenciais interações medicamentosas associadas ao verapamilo		
Medicamento concomitante	Potencial efeito no verapamilo ou no medicamento concomitante	Observações
Bloqueadores Alfa		
Prazosina	Aumento da Cmax da prazosina (~40%) sem efeito na semi-vida	Efeito hipotensivo aditivo.
Terazosina	Aumento da AUC da terazosina (~24%) e Cmax (~25%)	
Antiarrítmicos		

Flecainida	Efeito mínimo na depuração plasmática da flecainida (<~10%); sem efeito na depuração plasmática do verapamilo	Ver secção Advertências e precauções especiais de utilização.
Quinidina	Diminuição da depuração da quinidina oral (~35%)	Hipotensão. Pode ocorrer edema pulmonar em doentes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.
Antiasmáticos		
Teofilina	Diminuição da depuração sistémica e oral em ~20%	Redução da depuração foi menor nos fumadores (~11%)
Anticonvulsivantes/ anti-epiléticos		
Carbamazepina	Aumento da AUC da carbamazepina (~46%) nos doentes com epilepsia parcial refratária	Aumento dos níveis de carbamazepina Tal pode causar os efeitos secundários característicos da carbamazepina tais como diplopia, cefaleias, ataxia ou tonturas
Fenitoína	Redução do nível plasmático de verapamilo	
Antidepressivos		
Imipramina	Aumento da AUC da imipramina (~15%)	Sem efeito ao nível do metabolito ativo, desipramina
Antidiabéticos		
Gliburida	Aumento da Cmax (~28%) e AUC (~26%) de gliburide	
Metformina	A administração concomitante de verapamilo com metformina pode reduzir a eficácia da metformina	
Medicamentos usados para o tratamento da gota		
Colquicina	Aumento da AUC da colquicina (~2 vezes) e Cmax (~1,3 vezes)	Reduzir a dose de colquicina (ver rótulo da colquicina)
Anti-infecciosos		
Claritromicina	Possível aumento nos	

	níveis de verapamilo	
Eritromicina	Possível aumento nos níveis de verapamilo	
Rifampicina	Diminuição da AUC (~97%), Cmax (~94%) e biodisponibilidade oral (~92%) do verapamilo	O efeito na diminuição da pressão sanguínea pode ser reduzido
	Sem alterações na farmacocinética do verapamilo intravenoso	
Telitromicina	Possível aumento nos níveis de verapamilo	
Antineoplásicos		
Doxorrubicina	Aumento da AUC (104%) e Cmax (61%) da doxorrubicina após administração de verapamilo oral	Em doentes com cancro do pulmão de pequenas células
	Sem alterações significativas na farmacocinética da doxorrubicina após administração intravenosa de verapamilo	Em doentes com neoplasias avançadas
Barbitúricos		
Fenobarbital	Aumento da depuração do verapamilo oral (~5 vezes)	
Benzodiazepinas e outros ansiolíticos		
Buspirona	Aumento da AUC, Cmax da buspirona em ~3,4 vezes	
Midazolam	Aumento da AUC (~3 vezes) e Cmax (~2 vezes) do midazolam	
Beta bloqueadores		
Metoprolol	Aumento da AUC (~32,5%) e Cmax (~41%) do metoprolol em doentes com angina	Ver secção Advertências e precauções especiais de utilização.
Propranolol	Aumento da AUC (~65%) e Cmax (~94%) do propranolol em doentes com angina	
Digitálicos		

Digitoxina	Diminuição da depuração total do organismo (~27%) e da depuração extra renal da digitoxina (~29%)	
Digoxina	Indivíduos saudáveis: aumento da Cmax (~44%), aumento da C12h (~53%), aumento da C _{ss} em (~44%) e aumento da AUC em (~50%) da digoxina	Reduzir a dose de digoxina. Ver também secção Advertências e precauções especiais de utilização.
Antagonistas dos receptores H2		
Cimetidina	Aumento da AUC do R-verapamilo (25%) e S-verapamilo (40%) com correspondente diminuição da depuração do R- e S-verapamilo	A cimetidina reduz a depuração de verapamilo após a administração intravenosa de verapamilo
Imunomoduladores/ imunossuppressores		
Ciclosporina	Aumento da AUC, C _{ss} , Cmax da ciclosporina em ~45%	
Everolímus	Everolímus: Aumento da AUC (~3,5 vezes) e aumento do Cmax (~2,3 vezes) Verapamilo: Aumento do C _{min} (~2,3 vezes)	Pode ser necessária a determinação da concentração e o ajuste na dose de everolímus
Sirolímus	Aumento da AUC do Sirolímus (~2,2 vezes); Aumento da AUC do S-verapamilo (~1,5 vezes)	Pode ser necessária a determinação da concentração e o ajuste na dose de Sirolímus
Tacrolímus	Possível aumento dos níveis de tacrolímus	
Antidislipídemicos		
Atorvastatina	Possível aumento dos níveis de atorvastatina; Aumento da AUC do verapamilo em ~43%	Informação adicional abaixo
Lovastatina	Possível aumento dos níveis de lovastatina Aumento da AUC (~63%) e Cmax (~32%) do verapamilo	
Sinvastatina	Aumento da AUC (~2,6	

	vezes) e Cmax (~4,6 vezes) da sinvastatina	
Agonistas dos recetores da serotonina		
Almotriptano	Aumento da AUC (~20%) e Cmax (~24%) do almotriptano	
Uricosúricos		
Sulfinpirazona	Aumento da depuração (~3 vezes) e diminuição da biodisponibilidade (~60%) do verapamilo oral	O efeito na diminuição da pressão sanguínea pode ser reduzido
	Sem alterações na farmacocinética após administração intravenosa de verapamilo	
Anticoagulantes		
Dabigatran	Aumento da AUC (acima de 150%) e Cmax (acima de 180%).	O risco de hemorragia pode aumentar. A dose de dabigatran em combinação com o verapamil por via oral tem de ser reduzida (ver as informações do dabigatran para ajuste da dose).
Outros anticoagulantes orais diretos (DOACs)	O aumento da absorção dos DOACs, uma vez que são substratos da gp-P e, se aplicável, também a redução da eliminação dos DOACs que são metabolizados pelo CYP3A4, podem aumentar a biodisponibilidade sistémica dos DOACs.	Alguns dados sugerem um possível aumento do risco de hemorragia, especialmente em doentes com mais fatores de risco. A dose de DOAC juntamente com o verapamilo pode ter de ser reduzida (ver informações do DOAC quanto às instruções de dosagem).
Outras terapêuticas cardíacas		
Ivabradina	A administração com a ivabradina está contraindicada devido ao efeito adicional de redução da frequência cardíaca do verapamilo	consultar a secção "Contraindicações"
Outros		
Sumo de toranja	Aumento da AUC do R-	O tempo de semi-vida de

	verapamilo (~ 49%) e S-verapamilo (~37%); aumento da Cmax do R-verapamilo (~75%) e S-verapamilo (~51%)	eliminação e a depuração renal não são afetados. Deste modo o sumo de toranja não deve ser ingerido com verapamilo.
Hipericão	Diminuição da AUC do R-verapamilo (~ 78%) e S-verapamilo (~ 80%) com correspondentes reduções na Cmax	

Informação adicional de interações medicamentosas

Fármacos com ligação às proteínas

Considerando que o cloridrato de verapamilo apresenta uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, este deverá ser administrado com precaução em doentes tratados com outros fármacos que apresentem também elevada ligação às proteínas plasmáticas.

Anestésicos inalatórios

Quando utilizados concomitantemente, os anestésicos inalatórios e os bloqueadores dos canais de cálcio, como o cloridrato de verapamilo, devem ser titulados individual e cuidadosamente de forma a evitar uma depressão cardiovascular excessiva.

Bloqueadores neuromusculares

A informação clínica e estudos realizados em animais sugerem que o cloridrato de verapamilo pode potenciar a atividade de fármacos bloqueadores neuromusculares (do tipo curare e despolarizantes). Poderá ser necessário reduzir a dose de cloridrato de verapamilo e/ou a dose do bloqueador neuromuscular, quando os fármacos são administrados concomitantemente.

Lítio

Aquando da coadministração de lítio com o cloridrato de verapamilo verifica-se uma redução do efeito pelo verapamilo, aumento da neurotoxicidade. Um aumento da sensibilidade aos efeitos do lítio (neurotoxicidade) tem sido descrito durante a terapêutica concomitante de cloridrato de verapamilo-lítio, verificando-se um aumento dos níveis séricos de lítio ou nenhuma alteração. No entanto, a adição de cloridrato de verapamilo, também resultou num decréscimo dos níveis séricos de lítio em doentes estabilizados pela administração crónica de lítio oral. Os doentes tratados com ambos os fármacos devem ser monitorizados cuidadosamente.

Agentes antivirais do VIH

As concentrações plasmáticas do verapamilo podem aumentar devido ao potencial inibitório metabólico de alguns agentes antivirais do VIH, como o ritonavir, pelo que se aconselha precaução ou diminuição da dose de verapamilo.

Ácido acetilsalicílico

A administração concomitante com ácido acetilsalicílico pode aumentar a tendência para hemorragias.

Inibidores da HMG-CoA redutase (“estatinas”)

O tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase (ex. sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina), num doente medicado com verapamilo, deve ser iniciado com a dose mais baixa possível e titulada de forma ascendente. Se for necessário iniciar o tratamento com verapamilo em doentes que já estejam a tomar um inibidor da HMG CoA redutase (ex. sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina), dever-se-á considerar a redução da dose de estatina e retitular contra as concentrações séricas de colesterol.

A fluvastatina, a pravastatina e a rosuvastatina não são metabolizadas pelo CYP3A4 e são menos suscetíveis de interagir com o verapamilo.

A administração simultânea de Isoptin solução injetável e de fármacos cardioativos, (por ex. beta-bloqueadores, antiarrítmicos), assim como de anestésicos inalatórios, poderá provocar um aumento recíproco dos efeitos cardiovasculares (bloqueio AV, bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca) devido ao seu sinergismo cronotrópico, inotrópico e dromotrópico negativo. Durante o tratamento com Isoptin solução injetável deve evitar-se a administração endovenosa de beta-bloqueadores.

Anti-hipertensores, diuréticos e vasodilatadores

Potenciação do efeito hipotensor

O verapamilo pode intensificar o efeito dos relaxantes musculares.

Etanol (Álcool)

Elevação dos níveis plasmáticos de etanol.

O verapamilo pode potenciar os efeitos do álcool.

O Isoptin solução injetável é incompatível com soluções alcalinas (por ex: solução de bicarbonato), devido a uma possível precipitação da base de verapamilo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados nem estudos bem controlados da utilização do cloridrato de verapamilo em mulheres grávidas. Embora os estudos em animais não revelem evidência de potenciais efeitos teratogénicos, o cloridrato de verapamilo não deve ser administrado durante a gravidez a não ser que manifestamente necessário do ponto de vista clínico (ver secção Dados de segurança pré-clínica).

Amamentação

O verapamilo atravessa a barreira placentária e pode ser detetado no sangue do cordão umbilical no momento do parto.

O verapamilo é excretado no leite materno. Dados limitados sobre a administração oral demonstraram que a dose relativa de verapamilo no lactente é baixa (0,1-1% da dose oral ingerida pela mãe) e que a utilização de verapamilo pode ser compatível com a amamentação. O risco para o recém-nascido/ lactente não pode ser excluído. Devido à possibilidade de ocorrência de reações adversas graves nos lactentes, o verapamilo apenas deve ser utilizado durante a amamentação se for essencial para o estado de saúde da mãe.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Devido ao seu efeito anti-hipertensor, dependendo da resposta individual, o cloridrato de verapamilo pode afectar a capacidade de reacção ao ponto de diminuir a capacidade de conduzir um veículo, utilizar máquinas ou trabalhar em condições perigosas. Isto aplica-se sobretudo no início do tratamento, quando a dose é aumentada, aquando de uma mudança terapêutica e também em associação com o consumo de álcool. Verapamilo pode aumentar o nível de álcool no sangue e atrasar a sua eliminação. Deste modo o efeito do álcool pode ser exacerbado.

4.8 Efeitos indesejáveis

No período de pós-comercialização e em ensaios clínicos de fase IV, foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis, apresentados por classes de sistemas de órgãos. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias, tonturas, doenças gastrointestinais: náuseas, obstipação e dor abdominal bem como bradicardia, taquicardia, palpitações, hipotensão, rubor, edema periférico e fadiga.

Reações adversas notificadas a partir de estudos clínicos com verapamilo e no período de pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos MEDRA	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição				Hipercaliemia
Perturbações do foro psiquiátrico			Sonolência	

Doenças do sistema nervoso	Tonturas, Cefaleias		Parestesia, Tremor	Síndrome extrapiramidal, paralisia (tetraparesia)1, convulsões
Afeções do ouvido e do labirinto			Zumbido	Vertigens
Cardiopatias	Bradicardia	Palpitações, Taquicardia		Bloqueio AV (1º, 2º, 3º), insuficiência cardíaca, paragem sinusal, bradicardia sinusal, assistolia
Vasculopatias	Rubor facial, Hipotensão			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Broncoespasmo Dispneia
Doenças gastrointestinais	Obstipação, Náuseas	Dor abdominal	Vómitos	Desconforto abdominal, hiperplasia gengival, Ileus
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Hiperidrose	Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Alopecia, Prurido, Púrpura, Erupção maculopapulosa, Urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Artralgia, Fraqueza muscular, Mialgia
Doenças renais e urinárias				Insuficiência Renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Disfunção erétil, Galactorreia, Ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico	Fadiga		
Exames complementares de diagnóstico				Aumento dos níveis de prolactina, Enzimas hepáticas elevadas

1 No período de pós-comercialização, foi reportado um caso de paralisia (tetraparesia) associado à administração concomitante de verapamilo e colquicina. Isto pode ser causado pelo facto de colquicina atravessar a barreira hemato-encefálica devido à inibição do CYP3A4 e do P-gp pelo verapamilo. Ver secção 4.5.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os sintomas de intoxicação com Isoptin dependem da dose administrada, do momento em que se iniciam as medidas de desintoxicação e da capacidade contrátil do miocárdio (dependente da idade).

Sintomas mais importantes:

Descida da pressão arterial (em parte a valores não mensuráveis), choque cardiogénico com edema pulmonar, perda da consciência incluindo coma, bloqueio AV de 1º e 2º grau (frequentemente do tipo Wenckebach com ou sem ritmos de escape), bloqueio AV completo com dissociação AV total, ritmo de escape, assistolia, bradicardia sinusal, paragem sinusal, hipóxia, acidose metabólica, síndrome de dificuldade respiratória aguda, hiperglicémia, hipocaliémia, arritmias, hipotensão, bradicardia até um elevado nível de bloqueio AV e paragem sinusal, e estupor.

Também foi descrita a ocorrência de casos de morte como resultado de sobredosagem.

Tratamento

As medidas terapêuticas devem ser individualizadas e de suporte, e dependem do momento, do tipo de administração de verapamilo e da gravidade dos sintomas de intoxicação. A estimulação beta-adrenérgica e/ou a administração parentérica de cálcio injetável (cloreto de cálcio) já foram utilizados com eficácia no tratamento de sobredosagem propositada com cloridrato de verapamilo oral. As reações hipotensivas clinicamente significativas ou o bloqueio AV de grau elevado devem ser tratados com agentes vasopressores ou com pacing cardíaco, respetivamente. A assistolia deve ser

controlada através das medidas usuais incluindo cloridrato de isoproterenol, outros agentes vasopressores ou ressuscitação cardiopulmonar.

Medidas gerais

A hemodiálise não é aconselhável porque o cloridrato de verapamilo não é dialisável. No entanto, recomenda-se a hemofiltração e a plasmaferese (os bloqueadores dos canais de cálcio ligam-se extensivamente às proteínas plasmáticas).

Medidas usuais de terapia intensiva

Massagem cardíaca extra-torácica, respiração artificial, desfibrilhação ou tratamento com pacemaker.

Medidas específicas

Eliminação de efeitos cardiodepressores, correção da hipotensão e da bradicardia. O cálcio é considerado como antídoto específico, p.ex. 10-20 ml numa solução intravenosa de gluconato de cálcio a 10% por via intravenosa (2,25-4,5 mmol). Repetir se necessário ou aplicar como perfusão contínua (p.ex. 5 mmol/hora). Devido à vasodilatação arterial, é recomendável que se proceda numa fase precoce à substituição de fluidos (solução de Ringer ou de cloreto de sódio).

Medidas adicionais que poderão ser necessárias

Em caso de bloqueio AV de 2º e 3º grau, bradicardia sinusal e assistolia:
Atropina, isoprenalina, orciprenalina, isoproterenol ou tratamento com pacemaker.

Em caso de hipotensão:

Dopamina, dobutamina, noradrenalina.

Em caso de sintomas persistentes de insuficiência miocárdica:

Dopamina, dobutamina e, se necessário, repetição das injeções de cálcio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.2.4 – Aparelho cardiovascular. Antiarrítmicos.

Bloqueadores da entrada do cálcio (Classe IV),

3.4.3 – Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores.

Bloqueadores da entrada do cálcio, código ATC: C08DA01

Mecanismo de ação

O verapamilo é um antagonista do cálcio, que inibe a entrada das correntes transmembranosas dos iões cálcio nas células musculares lisas das artérias e do miocárdio. O efeito antiarrítmico do verapamilo parece ser devido à sua ação nos canais lentos das células do sistema condutor cardíaco.

A atividade elétrica através dos nódulos sinoauricular (SA) e auriculoventricular (AV) depende, em parte, do influxo de cálcio nos canais lentos. Através da inibição deste influxo, o verapamilo diminui, de uma forma proporcional, a condução AV e prolonga o período refratário efetivo no nódulo AV. Este efeito resulta numa diminuição do ritmo ventricular em doentes com flutter auricular e/ou fibrilhação auricular e uma resposta ventricular rápida. Interrompendo a reentrada no nódulo AV, o O verapamilo pode restabelecer o ritmo sinusal normal em doentes com taquicardia supraventricular paroxística (PSVT), incluindo o síndrome Wolff-Parkinson-White (W-P-W). O verapamilo não apresenta efeitos na condução através das vias acessórias.

Eficácia e segurança clínicas

O verapamilo não altera o potencial de ação auricular normal ou o tempo de condução intraventricular, contudo diminui a amplitude, velocidade de despolarização e condução nas fibras auriculares deprimidas.

Nos estudos em coração isolado de coelhos, verificou-se que as concentrações de verapamilo que tinham um efeito significativo nas fibras do nódulo SA ou nas fibras da porção superior e média do nódulo AV, apresentavam um efeito pouco marcado nas fibras do nódulo AV inferior (região NH) e nenhum efeito nos potenciais de ação auriculares ou nos feixes de His.

O verapamilo não induz espasmos arteriais periféricos nem modifica os níveis de cálcio séricos totais.

O verapamilo reduz a pós-carga e a contratilidade do miocárdio. Na maioria dos doentes, incluindo aqueles com doenças cardíacas orgânicas, a ação inotrópica negativa do verapamilo é demonstrada pela redução da pós-carga, sendo que o índice cardíaco geralmente não é reduzido. No entanto, em doentes com insuficiência cardíaca moderadamente grave a grave (pressão de encravamento pulmonar acima de 20 mmHg, fração de ejeção inferior a 30%), poderá verificar-se um agravamento súbito da insuficiência cardíaca. Os picos de efeito terapêutico ocorrem entre 3 a 5 minutos após uma injeção em bólus de verapamilo.

As doses intravenosas frequentemente administradas de 5 a 10 mg de cloridrato de verapamilo determinam uma redução transitória, geralmente assintomática, da pressão arterial sistémica normal, resistência vascular sistémica e contratilidade; a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo é ligeiramente aumentada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O cloridrato de verapamilo é uma mistura racémica que consiste em partes iguais do enantiómero-R e do enantiómero-S. O verapamilo é extensamente metabolizado. O norverapamilo é um dos 12 metabolitos identificados na urina, apresenta 10 a 20% da atividade farmacológica do verapamilo e cerca de 6% do fármaco excretado. As

concentrações plasmáticas do norverapamilo e do verapamilo no estado estacionário são semelhantes. O estado estacionário após múltiplas doses únicas diárias é atingido em 3 a 4 dias.

Distribuição

O verapamilo é amplamente distribuído à maioria dos tecidos corporais, o volume de distribuição varia entre 1,8-6,8 l/kg em indivíduos saudáveis. A ligação do cloridrato de verapamilo às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90%.

Metabolismo

O verapamilo é extensamente metabolizado. Estudos de metabolismo in vitro indicam que o verapamilo é metabolizado pelo citocromo P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C18. Em indivíduos saudáveis do sexo masculino, a administração oral de cloridrato de verapamilo é sujeita a um metabolismo hepático extenso, tendo sido identificados 12 metabolitos, a maioria em quantidades vestigiais. A maior parte dos metabolitos identificados diz respeito a produtos N- e O- dialquilados do verapamilo. Destes metabolitos, só o norverapamilo mostrou algum efeito farmacológico relevante (aproximadamente 20% do efeito do fármaco original) num estudo realizado em cães.

Eliminação

Após uma perfusão intravenosa, o verapamilo apresenta uma eliminação bi-exponencial, com uma rápida fase de distribuição inicial (semivida de cerca de 4 minutos) e uma fase de eliminação terminal lenta (semivida de 2 a 5 horas). Após uma administração oral, o tempo de semivida de eliminação é de 3 a 7 horas.

Aproximadamente 50% da dose administrada é eliminada por via renal em 24 horas, e 70% da dose administrada é eliminada ao fim de 5 dias. Até 16% da dose é eliminada nas fezes. Cerca de 3 a 4% do fármaco é excretado inalterado por via renal. A depuração total do verapamilo é quase tão alta como o fluxo sanguíneo hepático, aproximadamente 1 l/h/kg (intervalo: 0,7-1,3 l/h/kg).

Passagem através da placenta

O verapamilo atravessa a barreira placentária. Verificou-se que a concentração plasmática na veia umbilical estava compreendida entre os 20% e os 92% da concentração no plasma materno.

Passagem ao leite materno

O verapamilo passa para o leite materno.

Populações especiais

Pediátrica: A informação de farmacocinética disponível na população pediátrica é limitada. Após uma dose intravenosa, o tempo de semivida médio do verapamilo foi de 9,17 horas e a depuração média foi de 30 l/h, enquanto que a mesma é aproximadamente 70 l/h para um adulto de 70 kg. As concentrações plasmáticas no

estado estacionário parecem ser inferiores na população pediátrica após a administração oral, em comparação com as observadas nos adultos.

Idosos: O envelhecimento pode afetar a farmacocinética do verapamilo quando administrado a doentes hipertensos. O tempo de semivida de eliminação pode ser prolongado nos doentes idosos. Não se verificou que o efeito anti-hipertensor do verapamilo estivesse relacionado com a idade.

Insuficiência renal: Estudos comparativos realizados em doentes com insuficiência renal em fase terminal e pessoas com rins saudáveis demonstram que uma função renal comprometida não afeta o perfil farmacocinético do cloridrato de verapamilo. O verapamilo e norverapamilo não são significativamente removidos por hemodiálise.

Insuficiência hepática: O tempo de semi-vida do verapamilo é prolongado em doentes com a função hepática comprometida devido à reduzida depuração oral e ao grande volume de distribuição.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicidade reprodutiva realizados em coelhos e ratos não foram identificados efeitos teratogénicos com doses orais de verapamilo de até 180 mg/m²/dia e 360 mg/m²/dia (comparativamente à dose oral máxima recomendada para uso clínico, 300 mg/m²). No entanto, o verapamilo provocou atraso no crescimento e desenvolvimento fetal assim como embrioletalidade nos ratos numa dose (360 mg/m²/dia) idêntica à estabelecida para uso clínico (300 mg/m²/dia). Estes efeitos ocorreram na presença de toxicidade materna (que se traduziu pela diminuição do consumo de alimentos e da aquisição de peso das progenitoras). Esta dose oral também demonstrou causar hipotensão nos ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio,
Ácido clorídrico,
Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Isoptin solução injetável, é incompatível com soluções com pH superior a 6.0 (p.ex. solução de bicarbonato) já que pode ocorrer precipitação da base de verapamilo.

Por razões de estabilidade, não se recomenda a diluição do medicamento em Lactato de Sódio Injetável USP em sacos de cloreto de polivinilo.

Deve ser evitada a mistura de cloridrato de verapamilo intravenoso com albumina, anfotericina B, cloridrato de hidralazina ou trimetoprim e sulfametoxazol.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A solução injetável Isoptin é acondicionada em ampolas de vidro tipo I, auto-quebráveis, incolores, com a capacidade de 2 ml.

Embalagens com 5 e 6 ampolas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da administração, os medicamentos de administração parentérica devem ser examinados visualmente relativamente à presença de partículas e descoloração, desde que a solução e a embalagem o permitam.

Utilizar apenas se a solução se apresentar límpida e a embalagem intacta.

As frações de solução não utilizadas devem ser rejeitadas imediatamente após a recolha de qualquer porção da ampola.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BGP Products, Unipessoal Lda.
Av. D. João II, Edifício Atlantis, N.º 44C - 7.3 e 7.4
1990-095 Lisboa

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo 5758487 - 5 ampolas de 2 ml de solução injetável, 5 mg/2 ml, vidro tipo I incolor.

APROVADO EM 23-01-2024 INFARMED

N.º de registo 8139303 - 6 ampolas de 2 ml de solução injetável, 5 mg/2 ml, vidro tipo I incolor.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de março de 1966

Data da última renovação: 22 de julho de 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO