

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Isoptin, 5 mg/2 ml, solução injectável.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipientes: contém 3,35 mg de sódio sob a forma de cloreto de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

-Perturbações taquicárdicas do ritmo, tais como taquicardia paroxística supraventricular, fibrilhação/flutter auriculares com taquiarritmia (excepto nas síndromes de Wolf-Parkinson-White ou Lown-Ganong-Levine ), extra-sístolia supraventricular, extra-sístolia 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

A administração intravenosa de Isoptin solução injectável deve ser efectuada lentamente (aproximadamente 2 minutos), mantendo o doente, se possível, sob controlo electrocardiográfico contínuo e monitorização da pressão arterial.

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.

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

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

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 efectuar 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 Contra-indicações

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

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.
- Hipotensão grave ou choque cardiogénico.
- Perturbações graves da condução dos estímulos (bloqueio AV de 2º ou 3º grau excepto em doentes com pacemaker ventricular).
- Síndrome do nódulo sinusal (excepto em doentes com pacemaker ventricular).
- Insuficiência cardíaca congestiva grave (excepto 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 contractilidade do miocárdio e na condução AV.
- Doentes com flutter auricular ou fibrilhação auricular e 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.
- Enfarte agudo do miocárdio (bradicardia, hipotensão acentuada, insuficiência do ventrículo esquerdo).
- Insuficiência cardíaca descompensada.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A administração intravenosa só deve ser praticada pelo médico.

O cloridrato de verapamilo injectável 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.

##### Hipotensão

O cloridrato de verapamilo injectável 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.

##### Bradicardia marcada/assistolia

O cloridrato de verapamilo actua 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.

#### Bloqueio Cardíaco

O cloridrato de verapamilo prolonga o tempo de condução AV. Enquanto que nos ensaios clínicos controlados realizados nos EUA não se verificou a ocorrência de bloqueio AV de elevado grau, uma pequena percentagem (< 0,5%) foi descrita na literatura mundial. O desenvolvimento de bloqueio AV de 2º ou 3º grau ou bloqueio de ramo de feixe unifascicular, bifascicular ou trifascicular, requer redução nas doses subsequentes ou descontinuação do cloridrato de verapamilo e instituição de uma terapêutica adequada, caso necessário.

#### Insuficiência cardíaca

Quando a insuficiência cardíaca não é grave ou relacionada com o ritmo, esta deve ser controlada de forma conveniente com digitálicos glicosídeos e diuréticos, antes de utilizar o cloridrato de verapamilo. Em doentes com insuficiência cardíaca moderadamente grave a grave (pressão pulmonar acima de 20 mmHg, fracção de ejeção inferior a 30%), poderá verificar-se um agravamento súbito da insuficiência cardíaca.

#### 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.

#### Outros

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

#### Terapêutica antiarrítmica concomitante

#### Digitálicos

Não foram observadas reacções adversas graves decorrentes da utilização concomitante de cloridrato de verapamilo injectável e preparações digitálicas. Contudo, 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, não se tendo verificado a ocorrência de efeitos secundários graves. No entanto, foram descritos alguns casos de hipotensão em doentes tratados com quinidina oral e cloridrato de verapamilo intravenoso. Deste modo, dever-se-á ter precaução aquando da administração desta combinação de fármacos.

#### Fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos

Não foram observadas reacções adversas graves em doentes tratados com cloridrato de verapamilo intravenoso e beta-bloqueadores orais. Todavia, considerando que ambos os fármacos poderão ter um efeito depressor na contractilidade do miocárdio ou na condução AV, deve ser considerada a possibilidade de interacções prejudiciais. A administração intravenosa concomitante de beta-bloqueadores e de cloridrato de verapamilo demonstrou causar efeitos secundários graves (ver secção 4.3 Contra-indicações), especialmente em doentes com cardiomiopatia grave, insuficiência cardíaca congestiva ou enfarte do miocárdio recente. 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 pacemaker auricular irregular.

#### Disopiramida

Até serem obtidos dados relativos a possíveis interacções 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.

#### 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 contractilidade do miocárdio, prolongamento da condução AV e prolongamento da repolarização.

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).

Aconselha-se especial precaução em caso de bloqueio AV de 1º grau, bradicardia (< 50 pulsações por minuto), hipotensão (pressão sistólica < 90 mmHg) e insuficiência hepática e renal graves.

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 3,35 mg/ml de sódio por dose. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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 com medicamentos que diminuem a função adrenérgica poderá resultar numa resposta hipotensiva exagerada.

O verapamilo demonstrou ser um inibidor das enzimas do CYP3A4 e da glicoproteína-P (PgP).

Possíveis interações associadas com o sistema enzimático CYP 450:

##### Bloqueadores Alfa

Prazosina - Aumento da Cmax da prazosina (~ 40%) sem efeito na semi-vida;

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;

Quinidina - Diminuição da depuração da quinidina oral (~ 35%).

##### Antiasmáticos

Teofilina - Diminuição da depuração sistémica e oral em ~ 20%.

##### Anticonvulsivantes

Carbamazepina - Aumento da AUC da carbamazepina (~ 46%) nos doentes com epilepsia parcial refractária.

##### Antidepressivos

Imipramina - Aumento da AUC da imipramina (~ 15%).

##### Antidiabéticos

Gliburide - Aumento da Cmax (~ 28%) e AUC (~ 26%) de gliburide.

#### Anti-infecciosos

Claritomicina- 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;

Telitromicina - Possível aumento nos níveis de verapamilo.

#### Antineoplásicos

Doxorrubicina – Aumento da AUC (89%) e Cmax (61%) da doxorrubicina após administração de verapamilo oral nos doentes com cancro do pulmão de pequenas células (CPPC). Não existem alterações significativas na farmacocinética da doxorrubicina após administração intravenosa de verapamilo nos 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;

Propranolol - Aumento da AUC (~ 65%) e Cmax (~ 94%) do propranolol em doentes com angina.

#### Glicosídeos cardíacos

Digitoxina - Diminuição da depuração total do organismo (~ 27%) e da depuração extra renal da digitoxina (~ 29%);

Digoxina - Indivíduos saudáveis: aumento da Cmax em ~ 45-53%, aumento da C<sub>ss</sub> em ~ 42% e aumento da AUC em ~ 52% da digoxina.

#### Imunomoduladores

Ciclosporina - Aumento da AUC, C<sub>ss</sub>, Cmax da ciclosporina em ~ 45%;

Everolímus - Possível aumento dos níveis de everolímus;

Sirolímus - Possível aumento dos níveis de sirolímus;

Tacrolímus - Possível aumento dos níveis de tacrolímus.

#### Antidislipídemicos

Atorvastatina - Possível aumento dos níveis de atorvastatina; Aumento da AUC do verapamilo em 42,8%;

Lovastatina - Possível aumento dos níveis de lovastatina;

Sinvastatina - Aumento da AUC (~ 2,6 vezes) e Cmax (~ 4,6 vezes) da sinvastatina.

Agonistas dos receptores da serotonina

Almotriptano - Aumento da AUC (~ 20%) e Cmax (~ 24%) do almotriptano.

Uricosúricos

Sulfpirazona - Aumento da depuração (~ 3 vezes) e diminuição da biodisponibilidade (~ 60%) do verapamilo oral.

Outros

Sumo de toranja - Aumento da AUC do R-verapamilo (~ 49%) e S-verapamilo (~ 37%); aumento da Cmax do R-verapamilo (~ 75%) e S-verapamilo (~ 51%);  
Hipericão - Diminuição da AUC do R-verapamilo (~ 78%) e S-verapamilo (~ 80%) com correspondentes reduções na Cmax.

Informação adicional de interacções medicamentosas

Cimetidina

A cimetidina reduz a depuração de verapamil, após a administração de verapamilo intravenoso.

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 actividade 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 co-administração 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.

Prazosina, terazosina  
Efeito hipotensivo aditivo.

#### 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 aconselha-se precaução ou diminuição da dose de verapamilo.

#### Carbamazepina

Têm sido descritos na literatura casos isolados de interações com carbamazepina (intensificação do efeito pelo verapamilo, aumento da neurotoxicidade). A utilização de cloridrato de verapamilo poderá aumentar as concentrações de carbamazepina, durante uma terapêutica combinada. Esta situação poderá causar efeitos secundários da carbamazepina, tais como diplopia, cefaleias, ataxia ou tonturas.

#### Rifampicina

A rifampicina pode reduzir significativamente a biodisponibilidade de cloridrato de verapamilo oral; o efeito de diminuição da pressão sanguínea pode ser reduzido.

#### Colchicina

A colchicina é um substrato do CYP3A e do transportador de fluxo, glicoproteína –P (PgP). Verapamilo é conhecido por inibir o CYP3A4 e a glicoproteína P (PgP). Na administração concomitante de verapamilo e colchicina, a inibição da PgP e/ou do CYP3A pelo verapamilo pode originar uma exposição aumentada à colchicina. A administração concomitante não é recomendada.

#### Sulfpirazona

O efeito de diminuição da pressão sanguínea pode ser reduzido.

#### 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 susceptíveis de interagir com o verapamilo.

A administração simultânea de Isoptin solução injectável e de fármacos cardioactivos, (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 injectável deve evitar-se a administração endovenosa de beta-bloqueadores.

Em doentes com miocardiopatia hipertrófica obstrutiva pode ocorrer hipotensão e edema pulmonar quando o verapamilo é administrado em associação com a quinidina.

Isoptin solução injectável pode intensificar o efeito de anti-hipertensivo dos diuréticos.

Tem-se verificado o aumento dos níveis plasmáticos de digoxina com a administração simultânea de verapamilo. O médico assistente deverá prestar atenção a eventuais sintomas de intoxicação pela digoxina e, caso seja necessário, determinar os níveis digitálicos e reduzir a dose de glucosídeos.

Também têm sido descritas interações com ciclosporina, teofilina (aumento dos níveis plasmáticos por acção do verapamilo), fenitoína e fenobarbital (redução do nível plasmático e atenuação do efeito de verapamilo por aumentar a depuração do verapamilo).

O verapamilo pode intensificar o efeito dos relaxantes musculares.

O verapamilo pode aumentar as concentrações plasmáticas de certos beta-bloqueadores (tais como, atenolol, metoprolol, propranolol), da prazosina e do midazolam.

O verapamilo pode potenciar os efeitos do álcool.

O Isoptin solução injectável 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

Foram realizados estudos de reprodução em coelhos e ratos nas doses orais de verapamilo até 1,5 (15 mg/Kg/dia) e 6 (60 mg/Kg/dia) vezes a dose diária oral humana, respectivamente, e não revelaram evidência de teratogenicidade. Contudo, nos ratos, a administração múltipla desta dose humana demonstrou ser embriocida e retardar o crescimento e o desenvolvimento fetal, provavelmente devido aos efeitos adversos maternos manifestados na redução do ganho de peso dos ratos fêmeas. Esta dose oral também tem demonstrado causar hipotensão em ratos. Contudo, não existem estudos adequados e bem controlados na mulher grávida. Considerando que os estudos

reprodutivos realizados em animais nem sempre são preditivos da resposta humana, este fármaco só deve ser administrado durante a gravidez se absolutamente necessário.

O verapamilo atravessa a barreira placentária e tem sido analisado no sangue do cordão umbilical.

Adicionalmente, 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. No entanto, actualmente não existem relatos da administração de verapamilo injectável ou por perfusão, durante a amamentação. Devido à possibilidade de ocorrência de reacções adversas graves nos lactentes, o verapamilo apenas deve ser utilizado durante a amamentação se for essencial para o estado de saúde da mãe.

O verapamilo provoca o aumento da secreção de prolactina e induz galactorreia.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes encontram-se sob vigilância médica. O verapamilo pode afectar a capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas. Tal situação é válida particularmente no início do tratamento, aquando de uma mudança terapêutica e também em associação com o consumo de álcool.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos adversos foram reportados com a utilização intravenosa do cloridrato de verapamilo em ensaios clínicos controlados realizados nos EUA envolvendo 324 doentes. Os efeitos indesejáveis são apresentados dentro de cada classe de sistema de órgão, por classe de frequência, utilizando a seguinte convenção: frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ):

| Classes de sistema de órgãos | Denominação           | Frequência       |
|------------------------------|-----------------------|------------------|
| Doenças do sistema nervoso   | Tonturas              | Frequentes       |
|                              | Cefaleias             | Frequentes       |
| Cardiopatias                 | Bradicardia*          | Frequentes       |
|                              | Taquicardia*          | Pouco frequentes |
| Vasculopatias                | Hipotensão*           | Frequentes       |
| Doenças gastrointestinais    | Náusea                | Pouco frequentes |
|                              | Desconforto abdominal | Pouco frequentes |

\* A experiência a nível mundial em ensaios clínicos abertos em mais de 7900 doentes foi semelhante

Foram reportados casos de convulsões durante a administração do cloridrato de verapamilo injectável.

Em casos raros foram descritos casos de hipersensibilidade, broncospasmo acompanhado de prurido e urticária.

Outros efeitos indesejáveis clinicamente significativos, com esta ou outras formulações, encontram-se descritos na tabela seguinte por classes de sistemas de órgão:

| Classes de sistema de órgãos                | Efeito indesejável   |
|---|--|
| Doenças do sistema nervoso                  | Sonolência<br>Síndrome extrapiramidal                            |
| Afecções do ouvido e do labirinto           | Vertigens  |
| Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Síndrome de Stevens-Johnson<br>Eritema multiforme<br>Hiperidrose |

Alguns efeitos cardiovasculares do verapamilo podem, ocasionalmente, sobrepôr-se ao efeito terapêutico desejado, sobretudo com doses mais elevadas, ou quando existe lesão prévia do miocárdio: perturbações bradicárdicas do ritmo cardíaco, tais como bradicardia sinusal, paragem sinusal com assistolia, bloqueio AV de 2º e 3º grau, bradiarritmia por fibrilhação auricular, hipotensão, desregulação ortostática e aparecimento ou agravamento de uma insuficiência cardíaca.

Tem-se observado casos frequentes de obstipação, náuseas e distensão abdominal. O risco de desencadear uma fibrilhação ventricular é extremamente reduzido porque Isoptin não interfere na velocidade de condução dos estímulos nem no período refractário na aurícula e nos ventrículos. Devido à diminuição da resistência vascular periférica após a administração de Isoptin por via intravenosa, pode produzir-se também em normotensos uma pequena descida transitória da pressão arterial. Por este facto, num coração incapaz de aumentar o débito cardíaco para a manutenção de uma pressão arterial adequada, pode ocorrer uma descida crítica da pressão arterial.

Pode ocorrer obnubilação, rubor facial, fadiga, nervosismo, convulsões, edema maleolar, eritromelalgia, parestesia, neuropatia com tremor, formigueiro, fotodermatite, galactorreia e aumento do nível de prolactina.

Raramente pode ocorrer hipersensibilidade, broncoespasmo acompanhado de prurido e urticária, palpitações, taquicardia grave, tinnitus, edema periférico, elevação reversível das transaminases e/ou da fosfatase alcalina (que provavelmente reflecte uma hepatite alérgica), diminuição da tolerância à glucose, impotência sexual e reacções alérgicas (exantema, prurido, urticária, edema de Quincke).

Muito raramente foram relatados casos de mialgia, artralgia, fraqueza muscular, púrpura, ginecomastia (em doentes idosos submetidos a tratamento prolongado) e hiperplasia gengival (em doentes em tratamento prolongado). Tanto a ginecomastia como a hiperplasia gengival foram completamente reversíveis após a suspensão do tratamento.

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

#### 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 contráctil 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, 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 injectável (cloreto de cálcio) já foram utilizados com eficácia no tratamento de sobredosagem propositada com cloridrato de verapamilo oral. As reacções hipotensivas clinicamente significativas ou o bloqueio AV de grau elevado devem ser tratados com agentes vasopressores ou com pacing cardíaco, respectivamente. 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 cardiopressores, correcção 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

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

A actividade eléctrica 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 refractário efectivo 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 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.

O verapamilo não altera o potencial de acção 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 acção 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 contractilidade do miocárdio. Na maioria dos doentes, incluindo aqueles com doenças cardíacas orgânicas, a acção 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 pulmonar acima de 20 mmHg, fracção 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 contractilidade; a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo é ligeiramente aumentada.

O verapamilo reduz o consumo de oxigénio pelo miocárdio, quer directamente mediante a sua intervenção nos processos metabólicos consumidores de energia da célula miocárdica, quer indirectamente através da redução da pós-carga.

O seu efeito antagonista do cálcio na musculatura vascular lisa das artérias coronárias, ocasiona um aumento da vascularização miocárdica, também nas zonas pós-estenóticas, proporcionando alívio dos espasmos coronários. É por esta razão que Isoptin exerce uma acção anti-isquémica e anti-anginosa em todas as formas de cardiopatia isquémica. O efeito anti-hipertensivo de Isoptin baseia-se na redução da resistência vascular periférica - sem aumento reflexo da frequência cardíaca.

No primeiro dia de tratamento já se inicia a descida da tensão arterial; este efeito permanece constante mesmo durante um tratamento de longa duração.

Os valores normais da pressão arterial quase não são modificados com a administração do Isoptin.

Isoptin possui, especialmente nas arritmias supraventriculares, um acentuado efeito antiarrítmico.

Retarda a condução do estímulo no nódulo auriculoventricular, restabelecendo consequentemente o ritmo sinusal e/ou normalizando a frequência ventricular conforme o tipo de arritmia. Uma frequência cardíaca normal não se modifica ou reduz-se ligeiramente.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

O cloridrato de verapamilo é rapidamente metabolizado, quando administrado intravenosamente. Após perfusão intravenosa no Homem, o verapamilo apresenta uma eliminação bi-exponencial, com uma rápida fase de distribuição prévia (semi-vida cerca de 4 minutos) e uma fase de eliminação terminal lenta (semi-vida de 2 a 5 horas). 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, maioritariamente em quantidades vestigiais. Os metabolitos principais são o norverapamilo e aminas primárias e secundárias. Em investigações experimentais realizadas em animais, só o norverapamilo mostrou algum efeito farmacológico digno de referência, enquanto que os restantes metabolitos permaneceram praticamente inactivos. A maioria dos metabolitos identificados diz respeito a produtos N- e O-dialquilados de verapamilo.

O verapamilo e seus metabolitos são eliminados principalmente por via renal. Em 24 horas cerca de 50% da dose é eliminada por via renal, após 48 horas 55-60%, e dentro de 5 dias 70% da dose administrada. Com as fezes são eliminados até 16% da dose. Cerca de 3 a 4% do fármaco é excretado inalterado.

Após uma única administração por via intravenosa, o tempo de semi-vida de eliminação é de 3 e 7 horas. Este tempo de semi-vida é mais prolongado em doentes com cirrose hepática.

Na administração repetida a semi-vida de verapamilo pode prolongar-se até aproximadamente o dobro do valor da administração única.

Estudos comparativos em doentes com insuficiência renal terminal e pessoas com rins saudáveis demonstram que uma função renal comprometida não afecta o perfil farmacocinético de cloridrato de verapamilo.

Não foi estabelecida uma correlação entre o efeito terapêutico e a concentração plasmática na cardiopatia isquémica e na hipertensão. Uma correlação nítida com o nível plasmático apenas foi verificada em relação ao efeito sobre o intervalo PR. A ligação de verapamilo às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90%.

#### 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.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Toxicidade crónica

Em várias séries de ensaios com verapamilo por via oral trataram-se diariamente, cães Beagle e ratos SPF por um período de tempo até 18 meses. Aos ratos administraram-se doses entre 10-62,5 mg/Kg de PC juntamente com a alimentação. Os cães receberam doses entre 10-85 mg/Kg de PC em cápsulas.

O verapamilo foi bem tolerado pelos ratos até à dose máxima ensaiada sem efeitos secundários relevantes. Os cães também toleraram bem a substância. Dos 42 cães Beagle tratados, 3 morreram com um nível de dosagem tóxica de 60 mg/Kg de PC e mais. Exames cardiovasculares revelaram bradicardia, inibição da condução AV e diminuição da pressão arterial. Além disso, observou-se uma hiperplasia gengival difusa, reversível após a suspensão do tratamento.

No final do ensaio os valores dos parâmetros hematológicos e bioquímicos em todos os cães Beagle encontravam-se dentro da margem normal. O exame morfológico também não revelou alterações atribuíveis ao verapamilo.

#### Efeito teratogénico (toxicidade fetal)

Foram realizados estudos de reprodução em coelhos e ratos nas doses orais de verapamilo até 1,5 (15 mg/Kg/dia) e 6 (60 mg/Kg/dia) vezes a dose diária oral humana, respectivamente, e não revelaram evidência de potenciais efeitos teratogénicos. Contudo, nos ratos, a administração múltipla desta dose humana demonstrou ser embriocida e retardar o crescimento e o desenvolvimento fetal, provavelmente devido aos efeitos adversos maternos manifestados na redução do ganho de peso dos ratos fêmeas. Esta dose oral também tem demonstrado causar hipotensão em ratos. Após uma dose diária de um total de 60 mg/Kg de PC observou-se um efeito embriotóxico (uma taxa de absorção superior à margem normal).

#### Mutagenicidade

Com o cloridrato de verapamilo efectuaram-se as seguintes provas de mutagenicidade:

- Testes AMES
- Teste de aberração cromossómica em linfócitos humanos in vitro
- Indução de intercâmbio de cromatídeos irmãos:
  - Em linfócitos humanos in vitro
  - Na medula óssea de hamster chinês in vitro
- Teste de transformação celular em células de embrião de hamster Sírio

Em nenhum dos testes citados se encontraram indícios de um efeito mutagénico de verapamilo.

#### Carcinogenicidade

O cloridrato de verapamilo foi ensaiado durante um período de 24 meses dentro de uma margem de posologia de 10-120 mg/Kg de PC no que respeita a um eventual efeito cancerígeno em ratos; como resultado pode excluir-se um potencial cancerígeno.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio,  
Água para preparações injectáveis.

## 6.2 Incompatibilidades

Isoptin solução injectável, 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 Injectável 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

5 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem. Proteger da luz.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A solução injectável 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 fracções de solução não utilizadas devem ser rejeitadas imediatamente após a recolha de qualquer porção da ampola.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, 67 – Alfrapark – Edifício D  
2610-008 Amadora  
Portugal

#### 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

N.º de registo 8139303 - 6 ampolas de 2 ml de solução injectável, 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 Março 1966

Data de revisão: 22 Julho 1996

Data da última renovação: 22 Julho 2001

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO