



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

VERAPAMIL-TRANDOLAPRIL (Liberación sostenida)

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Verapamilo, combinaciones

Código ATC: C08DA51

3.1. Farmacodinamia

Verapamilo:

La acción farmacológica del verapamilo obedece a la inhibición de la entrada del calcio a través de los canales lentos de la membrana de las células del músculo liso vascular, células del sistema de conducción y células contráctiles del corazón. El mecanismo de acción del verapamilo produce los siguientes efectos:

1. Vasodilatación arterial.

En general, el verapamilo reduce la presión arterial en reposo y durante el esfuerzo, ya que dilata las arteriolas periféricas. Esta reducción de las resistencias periféricas totales (postcarga) disminuye los requerimientos de oxígeno y el consumo de energía del miocardio.

2. Reducción de la contractilidad miocárdica.

La actividad inotrópica negativa del verapamilo se puede compensar con el descenso de las resistencias periféricas totales. El índice cardiaco no disminuye, salvo en los pacientes con disfunción ventricular izquierda. El verapamilo no interfiere en la regulación simpática del corazón, porque no bloquea los receptores beta adrenérgicos. La bronquitis espástica y otros trastornos similares no constituyen ninguna contraindicación del verapamilo.

Trandolapril:

El trandolapril suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en el plasma. La renina es una enzima endógena sintetizada en los riñones y liberada a la circulación, que convierte el angiotensinógeno circulante en angiotensina I, un decapeptido relativamente inactivo. Seguidamente, la angiotensina I se transforma en la angiotensina II por efecto de la enzima convertidora de la angiotensina, una peptidildipeptidasa. La angiotensina II es una sustancia vasoconstrictora potente responsable de la vasoconstricción arterial y del aumento de la presión arterial y,





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

además, estimula a la glándula suprarrenal para secretar aldosterona. La inhibición de la ECA reduce los niveles plasmáticos de angiotensina II, con la consiguiente disminución de la actividad vasopresora y de la secreción de aldosterona. Pese a que la disminución de esta última es pequeña, puede determinar un pequeño aumento en la concentración de potasio sérico así como pérdidas de sodio y líquidos. La interrupción del circuito de retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina aumenta la actividad de la renina plasmática. Otra función de la enzima convertidora consiste en descomponer la bradicinina, un péptido cinínico vasodepresor potente, en metabolitos inactivos. Así pues, la inhibición de la ECA aumenta la actividad del sistema de calicreína-cinina circulante y local, que contribuye a la vasodilación periférica (por activación del sistema de prostaglandinas). Quizá, este mecanismo explique los efectos hipotensores de los inhibidores de la ECA y sea responsable de algunas reacciones adversas. La administración de un inhibidor de la ECA a los pacientes hipertensos reduce la presión arterial en decúbito supino y bipedestación en una magnitud muy similar sin que aumente la frecuencia cardiaca de forma compensatoria. Las resistencias arteriales periféricas disminuyen y el gasto cardiaco no sufre cambios o aumenta. El flujo sanguíneo renal aumenta y la tasa de filtración glomerular no suele modificarse. La consecución de una reducción óptima de la presión arterial puede tardar varias semanas en algunos pacientes. Los efectos antihipertensivos se mantienen durante el tratamiento a largo plazo. La interrupción brusca del tratamiento no se acompaña de un rápido aumento en la presión arterial. El efecto antihipertensivo de trandolapril se inicia en la primera hora después de su administración y dura, por lo menos, 24 horas; no obstante, el trandolapril no modifica el patrón circadiano de la presión arterial.

3.2. Farmacocinética

Verapamilo

El hidrocloreuro de verapamilo es una mezcla racémica consistente en porciones iguales de enantiómero-R y enantiómero-S.

Absorción: Cuando se administra verapamilo por vía oral, se absorbe aproximadamente el 90%. La biodisponibilidad media es baja (22%), debido a la intensa extracción del primer paso hepático, y a la gran variabilidad (10-35%). La biodisponibilidad media después de la administración de dosis múltiples puede aumentar hasta un 30%. La ingesta de alimento no modifica la biodisponibilidad del verapamilo.

Distribución: Verapamilo se distribuye ampliamente a través de los tejidos corporales, el volumen de distribución oscila entre 1,8 -6,8 l/kg en sujetos sanos. El





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

tiempo medio hasta que se alcanza la concentración plasmática máxima es de 4 horas. La concentración plasmática máxima del norverapamilo se obtiene aproximadamente 6 horas después de la dosificación. El estado de equilibrio estacionario, cuando se administran dosis múltiples, se logra al cabo de 3 a 4 días. El verapamilo se une aproximadamente en un 90% a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo: En hombres sanos, el clorhidrato de verapamilo administrado oralmente sufre un extenso metabolismo en el hígado, habiéndose identificado 12 metabolitos, la mayoría de ellos en cantidades de trazas. Los principales metabolitos han sido identificados como diversos productos de verapamilo N y O-dealquilados. De estos metabolitos, sólo el norverapamilo tiene algún efecto farmacológico apreciable (aproximadamente el 20% del compuesto inalterado).

Eliminación: La vida media de eliminación, tras la administración de dosis múltiples, es de 8 horas. El 3-4% del medicamento excretado renalmente, es eliminado como medicamento inalterado. Los metabolitos se excretan en la orina (70%) y en las heces (16%). El aclaramiento total del verapamilo es casi tan alto como el flujo hepático sanguíneo, aproximadamente 1 L/h/kg (rango: 0,7 – 1,3 L/h/kg). Norverapamilo es uno de los 12 metabolitos identificados en la orina, posee el 10-20% de la actividad farmacológica del verapamilo y justifica el 6% del fármaco excretado. Las concentraciones plasmáticas de norverapamilo y verapamilo, en estado de equilibrio estacionario, son similares.

Personas de edad avanzada: el envejecimiento puede afectar la farmacocinética de verapamilo administrado a los pacientes hipertensos. La vida media de eliminación puede prolongarse en los pacientes de edad avanzada. Se ha encontrado que el efecto antihipertensivo de verapamilo no está relacionado con la edad.

Insuficiencia renal: la cinética del verapamilo no se altera en caso de insuficiencia renal. Verapamilo y norverapamilo no se eliminan de forma significativa por hemodiálisis. La función renal no influye sobre la eliminación del verapamilo.

Insuficiencia hepática: la biodisponibilidad y la vida media de eliminación del verapamilo aumentan en los pacientes con cirrosis hepática. No obstante, la cinética del verapamilo no se modifica en los pacientes con disfunción hepática compensada.

Población pediátrica: La información sobre la farmacocinética en la población pediátrica es limitada. Tras la administración intravenosa, la vida media de verapamilo fue de 9,17 horas y el aclaramiento medio fue de 30 L/h, mientras que





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

es de alrededor de 70 L/h para un adulto de 70 kg. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario parecen ser algo más bajas en la población pediátrica tras la administración oral en comparación con las observadas en adultos

Trandolapril:

Absorción: El trandolapril se absorbe rápidamente, cuando se administra por vía oral. La absorción es de un 40-60% y es independiente de la ingesta de alimentos. El tiempo transcurrido hasta que se alcanza la concentración plasmática máxima es de aproximadamente 30 minutos.

Distribución: El trandolapril desaparece muy rápidamente del plasma y su vida es inferior a 1 hora.

Metabolismo: Trandolapril se hidroliza en el plasma por las esterasas para formar trandolaprilato, un inhibidor específico de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). La cantidad de trandolaprilato que se sintetiza es independiente de la ingesta de alimentos. El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de trandolaprilato es de 4-6 horas. La unión del trandolaprilato a las proteínas plasmáticas es mayor del 80%. El trandolaprilato se une con gran afinidad a la ECA, en un proceso saturable. La mayor parte de trandolaprilato circulante se une a la albúmina a través de un proceso no saturable. El estado de equilibrio estacionario tras administrar dosis múltiples (una vez al día) se alcanza al cabo de aproximadamente 4 días en los voluntarios sanos y también en los pacientes hipertensos, tanto jóvenes como pacientes de edad avanzada. La vida media efectiva, calculada a partir de la acumulación del principio activo, es de 16-24 horas.

Eliminación: El 10-15% de la dosis administrada de trandolapril se elimina en forma de trandolaprilato sin modificar en la orina. Cuando se administra trandolapril radiactivo por vía oral, un tercio de la radiactividad se recupera en la orina y dos tercios en las heces. El aclaramiento renal del trandolaprilato guarda una correlación lineal con el aclaramiento de creatinina.

Insuficiencia renal: La concentración plasmática de trandolaprilato es significativamente mayor en los pacientes con un aclaramiento de creatinina 30 mL/min. Cuando se administra trandolapril de forma repetida a los pacientes con insuficiencia renal crónica, el estado de equilibrio estacionario también se alcanza después de 4 días, con independencia del grado de afectación renal.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia hepática: La concentración plasmática de trandolapril puede llegar a ser 10 veces mayor en los pacientes con cirrosis hepática que en los voluntarios sanos. La concentración plasmática y la excreción renal del trandolaprilato también aumentan en los pacientes cirróticos, aunque en menor medida. La cinética del trandolapril (ato) no se altera en los pacientes con disfunción hepática compensada.

Población pediátrica: La farmacocinética de trandolapril no ha sido evaluada en pacientes menores de 18 años de edad.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

En los estudios de toxicidad génica no se advirtió ningún riesgo especial para la especie humana. Se ha constatado en los estudios animales que los inhibidores de la ECA tienden a alterar el desarrollo fetal tardío y producir muerte fetal o especialmente anomalías congénitas del cráneo. También han sido descritos fenómenos de fetotoxicidad, retardo en el crecimiento intrauterino y conducto arterial persistente. Se cree que estas anomalías obedecen en parte a la actividad farmacológica de estos principios activos y se relacionan con el oligohidramnios inducido por los inhibidores de la ECA. Las anomalías pueden también ser debidas parcialmente a la isquemia resultante de la hipotensión materna y el descenso en flujo de sangre por la placenta y el transporte de oxígeno y nutrientes al feto. No hay evidencia de potencial tumorigénico tanto con trandolapril como con verapamilo.

4. INDICACIONES

Tratamiento alternativo para aquellos pacientes hipertensos que no han respondido a la monoterapia y que han logrado controlarse con la administración combinada de un inhibidor de la ECA y otro antihipertensivo.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis usual

Adulto: VERAPAMIL 180 mg - TRANDOLAPRIL 2 mg una vez al día. (Una capsula diaria).

5.2. Dosis máxima: 180 mg de verapamil / 2 mg de trandolapril por día.

5.3. Pacientes con insuficiencia renal: el uso de Verapamil + Tradolapril está contraindicado en caso de insuficiencia renal grave.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Pacientes con insuficiencia hepática: el uso de Verapamil + Tradolapril no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave; ni debe utilizarse en pacientes con cirrosis hepática acompañada de ascitis.

Población pediátrica: Verapamil + Tradolapril está contraindicado en niños y adolescentes (<18 años).

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La dosis habitual es una cápsula diaria, tomada por la mañana antes, durante o después del desayuno. Las cápsulas deben tragarse enteras.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: Dado que la disponibilidad sistémica es mayor en pacientes ancianos en comparación con jóvenes hipertensos, algunos pacientes de edad avanzada pueden experimentar un efecto más pronunciado en la disminución de la presión sanguínea.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Raras: Herpes simplex.

Muy raras: Bronquitis.

Frecuencia no conocida: Infecciones respiratorias del tracto superior, faringitis, sinusitis, rinitis, glositis, infección del tracto urinario.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy raras: Leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: Agranulocitosis Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, anemia hemolítica.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento.

Poco frecuentes: Náuseas, diarrea, dolor abdominal, alteraciones gastrointestinales.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Muy raras: Vómitos, sequedad de garganta, sequedad de boca, pancreatitis.

Frecuencia no conocida: Trastorno abdominal, dispepsia, gastritis, flatulencia, hiperplasia gingival, hematemesis íleo, angioedema intestinal, glositis.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Pruebas de la función hepática anormales.

Raras: Hiperbilirrubinemia.

Muy raras: Hepatitis, ictericia, colestasis.

Frecuencia no conocida: Ictericia colestásica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hiperlipidemia

Raras: Anorexia.

Frecuencia no conocida: Aumento del apetito, hiperpotasemia Hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, trastorno enzimático.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Poliuria.

Raras: Azotemia.

Muy raras: Fallo renal agudo.

Frecuencia no conocida: Polaquiuria.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Bloqueo AV de primer grado, hipotensión, hipotensión ortostática, shock, enrojecimiento, sofocos.

Poco frecuentes: Palpitaciones.

Muy raras: Angina de pecho, bradicardia, taquicardia, fibrilación atrial, fallo cardíaco, paro cardíaco, fluctuación de la presión arterial.

Frecuencia no conocida: Infarto de miocardio, bloqueo AV de grado 2 y 3, bradicardia sinusal, paro sinusal, asístole, arritmia, taquicardia ventricular, isquemia miocárdica, electrocardiograma anormal, hipertensión, angiopatía, trastorno vascular periférico, venas varicosas.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos, dolor de cabeza.

Poco frecuentes: Temblor, somnolencia.

Raras: Síncope.

Muy raras: Depresión, nerviosismo, ansiedad, agresividad, insomnio, hemorragia cerebral, pérdida de conciencia, desequilibrio, hiperestesia, parestesia, alteraciones del gusto.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuencia no conocida: Trastornos del sueño, alucinaciones, disminución de la libido, estado de confusión, isquemia transitoria Infarto, accidente cerebrovascular, mioclonía, migraña, trastorno extrapiramidal, parálisis (tetraparesis).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos.

Muy raras: Asma, disnea, congestión de senos.

Frecuencia no conocida: Broncoespasmo, inflamación del tracto respiratorio superior, congestión del tracto respiratorio superior, tos productiva, inflamación faríngea, dolor orofaríngeo, epistaxis, trastorno respiratorio.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: Artralgia, mialgia, debilidad muscular.

Frecuencia no conocida: Dolor de espalda, dolor de las extremidades, dolor de huesos, osteoartritis, espasmo muscular, miastenia grave.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Rash, prurito, edema facial, incremento de la sudoración.

Raras: Alopecia, alteraciones de la piel.

Muy raras: Edema angioneurótico, eritema multiforme, psoriasis, dermatitis, urticaria.

Frecuencia no conocida: Síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritromelalgia, púrpura, eczema, acné, sequedad de la piel.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad.

Trastornos oculares

Muy raras: Visión anormal, visión borrosa.

Frecuencia no conocida: Blefaritis, edema conjuntiva, trastorno ocular.

Trastornos auditivos

Frecuentes: Vértigo.

Frecuencia no conocida: Tinnitus (acufeno).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: Disfunción eréctil, ginecomastia.

Frecuencia no conocida: Galactorrea.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Dolor de pecho.

Muy raras: Edema periférico, edema, astenia, fatiga.

Frecuencia no conocida: Pirexia (fiebre), sentimiento de malestar, malestar.

Exploraciones complementarias

Muy raras: Incremento en transaminasas, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento lactato deshidrogenasa en sangre, incremento de la lipasa, incremento en potasio sérico, incremento de la gamma - glutamiltransferasa, incremento de las inmunoglobulinas.

Frecuencia no conocida: Incremento de creatinina en sangre, incremento de urea en sangre, incremento de prolactina en sangre.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Asociaciones no recomendadas

Los diuréticos ahorradores de potasio (como la espironolactona, el triamtereno o la amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio pueden aumentar significativamente el potasio sérico, sobre todo en presencia de alteraciones de la función renal. Cuando esté indicado su uso, debido a una hipopotasemia comprobada, deben administrarse con precaución y vigilando a menudo los niveles séricos de potasio.

No se recomienda el uso simultáneo de verapamilo con dantroleno.

Se ha informado tanto de un incremento como de una reducción de los efectos del litio cuando se administra simultáneamente con verapamilo. La administración concomitante de los inhibidores de la ECA con litio puede reducir la excreción de litio. Se deben monitorizar los niveles de litio frecuentemente.

No se deben administrar Betabloqueantes intravenosos durante el tratamiento con verapamil + trandolapril. La combinación de verapamilo con betabloqueantes puede producir un trastorno grave en la conducción AV, la cual en algunos casos puede producir una bradicardia severa: incluso puede desembocar en una seria cardiodepresión.

Cuando Verapamilo y Colchicina se administran a la vez, la inhibición de Verapamilo sobre P-gp y/o CYP3A podría ocasionar un aumento de la exposición a Colchicina. No se recomienda el uso combinado.

Se han referido raramente en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y tratamiento concomitante con IECA incluyendo verapamil + trandolapril, reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Interacciones Farmacocinéticas con Verapamilo.

Los pacientes tratados con diuréticos y sobre todo aquellos con una depleción de volumen y/o sal pueden experimentar un descenso exagerado de la presión arterial tras iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA. El riesgo de hipotensión se puede reducir suspendiendo el diurético o aumentando la ingesta de volumen o de sal antes de su administración e iniciando el tratamiento con dosis bajas. Los incrementos de dosis posteriores deben realizarse con precaución.

Durante el uso de Verapamil con Narcóticos/antipsicóticos: puede aparecer hipotensión postural.

El riesgo de hipotensión ortostática aumenta cuando se combina Verapamil con los tranquilizantes mayores o con medicamentos antidepresivos que contengan imipramina.

La administración concomitante de Alopurinol, citostáticos o medicamentos inmunosupresores, corticoides por vía sistémica o procainamida con los inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de leucopenia.

El uso concomitante de verapamilo y cardiodepresores, es decir, medicamentos que inhiben la generación del impulso cardiaco y la conducción del mismo (p. ej., bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos, anestésicos inhalados) puede originar efectos sumatorios indeseables.

El uso concomitante de quinidina y verapamilo por vía oral se ha asociado a hipotensión y edema pulmonar en un pequeño número de pacientes con miocardiopatía hipertrófica (obstructiva).

El uso concomitante de digoxina y verapamilo determina un aumento del 50-75% en las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que obliga a reducir la posología de digoxina y digitoxina. Se ha demostrado también que el verapamilo reduce el aclaramiento corporal total y el aclaramiento extrarrenal de la digitoxina en un 27% y 29% respectivamente.

El verapamilo: puede potenciar el efecto de los relajantes musculares (como por ejemplo los bloqueantes neuromusculares).

La administración de un antiinflamatorio no esteroideo puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. Además, se ha descrito que los AINE y los inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre el incremento del potasio sérico y que, al mismo tiempo, pueden disminuir la función renal. Estos efectos son en principio reversibles y se manifiestan, sobre todo, en los pacientes con la función renal comprometida.

Los Antiácidos disminuyen la biodisponibilidad de los inhibidores de la ECA.

Los Simpaticomiméticos: pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA; hay que vigilar cuidadosamente a estos pacientes para confirmar que se alcanza el efecto deseado.

El Alcohol potencia el efecto hipotensor de verapamil + trandolapril.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En casos individuales es necesario ajustar la dosis de los antidiabéticos o de verapamil + trandolapril, sobre todo al comenzar el tratamiento, ya que pueden producir una mayor reducción de la glucemia.

El uso concomitante con ácido acetilsalicílico con verapamil puede incrementar los efectos secundarios del ácido acetilsalicílico (incremento del riesgo de hemorragias).

Verapamil puede incrementar las concentraciones plasmáticas de: almotriptán, buspirona, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, digitoxina, doxorubicina, everolimus, gliburida (glibenclámda), imipramina, metoprolol, midazolam, prazosina, propranolol, quinidina, sirolimus, tacrolimus, terazosina y teofilina, incrementando por lo tanto los riesgos de toxicidad de estos medicamentos. En estos casos se debe considerar el ajuste de la dosis o una monitorización adicional de las concentraciones plasmáticas.

Se han notificado incrementos de la exposición sérica para simvastatina (metabolizada por CYP3A4) cuando se administra simultáneamente con verapamil. La administración concomitante de verapamil y dosis altas de simvastatina conduce a un incremento del riesgo de miopatía/rabdomiolisis. La dosis de simvastatina (y otras estatinas metabolizadas por CYP3A4 como atorvastatina y lovastatina) debe ser adaptada convenientemente.

Las concentraciones o los niveles plasmáticos de verapamil aumentan si se consume concomitantemente con jugo de toronja.

Las concentraciones de verapamil se reducen con el uso concomitante de fenobarbital, fenitoína, rifampicina, sulfpirazona y la hierba de San Juan.

8. ADVERTENCIAS

8.1. Generales

Su utilización puede ocasionar hipotensión ortostática en aquellos pacientes con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA puede aparecer una tos seca y no productiva, que desaparece tras interrumpir el tratamiento.

En los pacientes sometidos a cirugía mayor, que precisen de anestesia general, los inhibidores de la ECA pueden causar hipotensión, que se puede corregir con el uso de expansores del volumen plasmático.

Antes de administrar la siguiente dosis, debe medirse la presión arterial, para conocer la respuesta terapéutica a verapamil + trandolapril.

Se ha observado reacciones anafilactoides en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores ECA y tratamiento concomitante de desensibilización contra veneno de animales.

Se ha observado reacciones anafilactoides en pacientes en LDL-aféresis y que toman inhibidores ECA en forma concomitante.





8.2. Embarazo

Durante el embarazo no se debe tratar con inhibidores de la ECA. A menos que se considere primordial continuar con el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento con antihipertensivos que tengan establecido un perfil de seguridad de su uso durante el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y si fuera necesario, se deberá empezar una terapia alternativa.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

No se recomienda el uso de verapamil + trandolapril en mujeres que estén amamantando. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. PRECAUCIONES

En pacientes con insuficiencia renal moderada, insuficiencia hepática severa.

En pacientes con bloqueo aurícula-ventricular de primer grado, fibrilación auricular, bradicardia, hipotensión.

En pacientes con enfermedades atópicas como dermatitis y asma bronquial.

En pacientes en los cuales la transmisión neuromuscular está afectada: Miastenia gravis, Síndrome de Lambert-Eaton, Distrofia muscular de Duchenne avanzada.

10. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al Trandolapril o cualquier otro IECA y/o al Verapamilo.
- Infarto reciente del miocardio, bloqueo A-V de segundo o tercer grado, bloqueo sino-auricular, síndrome de nodo sinusal enfermo, insuficiencia cardiaca congestiva. Insuficiencia renal grave y/o hepática. Hiperaldosteronismo primario.
- No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.
- Antecedentes de edema angioneurótico asociado al tratamiento previo con inhibidor de la ECA.
- Niños <18 años.
- En pacientes tratados simultáneamente con antagonistas β -adrenérgicos IV (excepción: Unidad de Cuidados Intensivos).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. SOBREDOSIS

11.1. Signos y síntomas

Durante la sobredosis con verapamil + trandolapril, se pueden producir los siguientes signos y síntomas debido al verapamil: hipotensión, bradicardia, bloqueo AV, asistolia e inotropía negativa. Se han descrito casos de muerte como resultado de una sobredosis.

Los siguientes signos y síntomas son debidos al inhibidor de la ECA: hipotensión grave, shock, estupor, bradicardia, alteración de electrolitos, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, mareos, ansiedad y tos.

11.2. Tratamiento

En caso de verapamil + trandolapril, se debe prevenir la absorción gastrointestinal mediante un lavado gástrico, la administración de un absorbente (carbón activo) y un laxante. Excepto por las medidas generales (mantenimiento de un volumen circulatorio adecuado con plasma o expansores de plasma) contra la hipotensión grave (por ej. shock), se puede administrar además soporte inotrópico con dopamina, dobutamina o isoprenalina.

El tratamiento de la sobredosis debe ser principalmente de soporte.

En relación al compuesto verapamil, el tratamiento de la sobredosis incluye la administración de calcio parenteral y estimulación beta adrenérgica.

Para el compuesto trandolapril, el tratamiento recomendado es infusión intravenosa de suero salino. Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición de shock. Se puede considerar como tratamiento, si está disponible, la infusión con angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas. Se desconoce si trandolapril (o su metabolito activo trandolaprilato) puede extraerse mediante hemodiálisis. La implantación de un marcapasos está indicada en caso de bradicardia resistente al tratamiento. Se deben monitorizar frecuentemente los signos vitales, los electrolitos séricos y la concentración de creatinina.

Si el producto es de liberación prolongada, los pacientes pueden requerir observación y hospitalización durante 48 horas. No se puede eliminar el verapamil mediante hemodiálisis.

12. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A Juicio del Facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

