

**CARDINORM 120 mg capsule a rilascio prolungato**  
**CARDINORM 240 mg capsule a rilascio prolungato**  
**Verapamil**

**COMPOSIZIONE**

**CARDINORM 120 mg capsule a rilascio prolungato**

Una capsula contiene:

**Principio attivo:** Verapamil cloridrato 120 mg

**Eccipienti:** microgranuli di saccarosio e amido di mais, gomma lacca, Eudragit L 100, Eudragit L 30 D, Eudragit NE 30 D, dietilftalato, talco.

*Composizione capsula:* gelatina, titanio biossido.

**CARDINORM 240 mg capsule a rilascio prolungato**

Una capsula contiene:

**Principio attivo:** Verapamil cloridrato 240 mg

**Eccipienti:** microgranuli di saccarosio e amido di mais, gomma lacca, Eudragit L 100, Eudragit L 30 D, Eudragit NE 30 D, dietilftalato, talco.

*Composizione capsula:* gelatina, titanio biossido.

**FORMA FARMACEUTICA e CONTENUTO**

Capsule a rilascio prolungato

Ciascuna confezione contiene 30 capsule

**CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA**

Antiaritmico, vasodilatatore coronarico con attività calcio-antagonista.

**TITOLARE A.I.C.**

NEW RESEARCH S.R.L.

Via della Tenuta di Torrenova, 142 - 00133 Roma

**PRODOTTO DA**

ETHYPHARM INDUSTRIES

17-21, rue Saint Matthieu - Houdan - France

ETHYPHARM INDUSTRIES

Z.I. De Saint-Arnoult, Chateauneuf en Thymerais - France

**CONFEZIONATO E CONTROLLATO DA**

SPECIAL PRODUCT'S LINE S.r.l.

Via Campobello, 15 - Pomezia (Roma)

LA.FA.RE. S.r.l.

Via Sacerdote Benedetto Cozzolino,77 Ercolano (Na)

**INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Insufficienza coronarica acuta e cronica. Trattamento dei postumi dell'infarto miocardico. Aritmie ipercinetiche sopraventricolari come tachicardia parossistica sopraventricolare, fibrillazione e flutter atriali a risposta ventricolare rapida, extrasistolie. Ipertensione arteriosa.

## CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità verso i componenti o sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Il verapamil non deve essere impiegato in caso di shock cardiogeno, infarto miocardico recente complicato da bradicardia, marcata ipotensione, insufficienza contrattile del ventricolo sinistro. Gravi disturbi di conduzione dell'eccitazione come blocco AV di II e III grado, blocco senoatriale e sindrome del nodo del seno. Insufficienza cardiaca scompensata.

Spiccata bradicardia (minore di 50 battiti/minuto). Ipotensione (pressione sistolica minore di 90 mm di Hg).

La terapia con verapamil è inoltre controindicata in associazione con inibitori delle MAO e beta-bloccanti.

L'uso del verapamil è controindicato in gravidanza e nell'allattamento. Il verapamil viene secreto nel latte umano e a causa della possibilità di effetti collaterali dovuti al verapamil nei lattanti, è necessario sospendere l'allattamento durante la somministrazione di verapamil.

## PRECAUZIONI PER L'USO

**Uso in pazienti con alterata funzione epatica:** dato che il verapamil viene notevolmente metabolizzato dal fegato, esso deve essere somministrato con cautela a pazienti con alterata funzione epatica. Una grave disfunzione epatica prolunga l'emivita di eliminazione del verapamil a circa 14-16 ore; quindi a questi pazienti si deve somministrare circa il 30% della dose usuale impiegata nei pazienti con normale funzionalità epatica.

Bisogna adottare un accurato monitoraggio per riconoscere un anormale prolungamento dell'intervallo PR od altri segni di effetti farmacologici eccessivi.

**Uso in pazienti con alterata funzione renale:** circa il 70% di una dose somministrata di verapamil viene escreto sotto forma di metaboliti nell'urina. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, verapamil deve essere somministrato con cautela a pazienti con alterata funzione renale. Questi pazienti devono essere seguiti accuratamente per accertare un eventuale prolungamento dell'intervallo PR od altri segni di sovradosaggio.

## INTERAZIONI

**Digitale:** l'impiego clinico del verapamil in pazienti digitalizzati ha dimostrato che l'associazione è ben tollerata, se le dosi di digossina sono adeguatamente regolate. Il trattamento cronico con verapamil può aumentare i livelli di digossina nel siero del 50-75% durante la prima settimana di terapia, il che può provocare una tossicità digitalica. Le dosi di mantenimento di digitale devono essere ridotte quando si somministra il verapamil e bisogna controllare accuratamente il paziente, per evitare una iper od ipodigitalizzazione.

Ogni volta che si sospetta una iperdigitalizzazione, bisogna ridurre o sospendere temporaneamente la dose di digossina.

Dopo la sospensione di verapamil il paziente deve essere riesaminato, per evitare una ipodigitalizzazione.

**Farmaci anti-ipertensivi:** il verapamil somministrato contemporaneamente ad altri farmaci anti-ipertensivi orali (per esempio: vasodilatatori, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I, diuretici, beta-bloccanti) di solito ha un effetto additivo sull'abbassamento della pressione arteriosa. I pazienti trattati con queste associazioni devono essere controllati adeguatamente.

In uno studio la contemporanea somministrazione di verapamil e prazosina ha determinato un'eccessiva caduta della pressione.

**Disopiramide:** fino a quando non saranno ottenuti dati sulle possibili interazioni tra verapamil e disopiramide, la disopiramide non deve essere somministrata nelle 48 ore precedenti o 24 ore seguenti la somministrazione di verapamil.

**Nitrati:** il verapamil è stato somministrato in concomitanza con nitrati ad azione di breve e lunga durata, senza alcuna interazione farmacologica indesiderabile. Il profilo farmacologico di entrambi i farmaci e l'esperienza clinica indicano che le interazioni sono positive.

**Cimetidina:** due sperimentazioni cliniche hanno dimostrato assenza di una significativa interazione con la cimetidina. Un terzo studio ha dimostrato che la cimetidina riduceva la clearance del verapamil ed aumentava l'emivita di eliminazione.

**Litio:** la terapia orale con il verapamil può provocare un abbassamento dei livelli serici di litio in pazienti che ricevono una terapia orale, stabile, cronica, con litio. Si può rendere necessaria una regolazione della dose di litio.

**Carbamazepina:** la terapia con verapamil può aumentare le concentrazioni di carbamazepina durante la terapia di associazione.

**Rifampicina:** la terapia con rifampicina può ridurre notevolmente la biodisponibilità del verapamil.

**Anestetici:** i dati clinici e le sperimentazioni sull'animale indicano che il verapamil può potenziare l'attività di bloccanti neuromuscolari e di anestetici da inalazione.

## **AVVERTENZE SPECIALI**

**Insufficienza cardiaca:** il Verapamil ha un effetto inotropo negativo che, nella maggior parte dei pazienti, è compensato dalle sue proprietà di riduzione dell'afterload (diminuite resistenze periferiche) senza alterazione netta della funzione ventricolare.

Il verapamil deve essere evitato in pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra (per esempio: frazione di eiezione inferiore al 30% o sintomi gravi di insufficienza cardiaca). I pazienti con disfunzione ventricolare più lieve, se possibile, devono essere controllati con dosi ottimali di digitale e/o diuretici prima del trattamento con verapamil.

Talvolta l'azione farmacologica del verapamil può produrre una diminuzione della pressione arteriosa al di sotto dei livelli normali, il che può provocare stordimento od ipotensione sintomatica. In pazienti ipertesi, è insolita una diminuzione della pressione arteriosa al di sotto della norma.

**Aumento degli enzimi epatici:** sono stati segnalati aumenti delle transaminasi con e senza concomitante aumento della fosfatasi alcalina e della bilirubina. Questi aumenti sono stati talvolta transitori e possono scomparire anche continuando il trattamento con verapamil. Alcuni casi di danno epatocellulare sono stati correlati al verapamil mediante la tecnica del "rechallenge"; metà di questi casi presentavano sintomi clinici (malessere, febbre e/o dolore al quadrante superiore destro) oltre ad un aumento della SGOT, della SGPT e della fosfatasi alcalina. E' quindi consigliabile un monitoraggio periodico della funzionalità epatica in pazienti trattati con verapamil.

**Via di conduzione accessoria (Wolff-Parkinson-White o Lown-Ganong-Levine):** pazienti affetti da flutter o fibrillazione atriale parossistici e/o cronici e con una coesistente via AV accessoria hanno sviluppato un aumento della conduzione anterograda attraverso la via accessoria che bypassa il nodo AV determinando una risposta ventricolare molto rapida o

fibrillazione ventricolare dopo aver ricevuto verapamil o digitale per via endovenosa. Sebbene questo fenomeno non sia stato segnalato con il verapamil per via orale, esso deve essere considerato un rischio potenziale. Il trattamento di solito consiste nella cardioversione a corrente continua. La cardioversione è stata usata con sicurezza ed efficacia dopo la somministrazione di verapamil.

**Blocco atrioventricolare:** l'effetto del verapamil sulla conduzione AV e sul nodo SA può, in casi particolari, condurre ad un blocco AV asintomatico di I grado ed a transitoria bradicardia, talvolta accompagnati da ritmi di scappamento nodale. Il prolungamento del tratto PR è correlato con le concentrazioni plasmatiche di verapamil, specialmente durante la fase di titolazione iniziale della terapia. Tuttavia gradi più elevati del blocco AV sono stati osservati di rado. Il blocco di I grado grave o l'evoluzione progressiva al blocco AV di II e III grado richiede una riduzione della dose o, in casi rari, la sospensione della terapia con il verapamil e l'istituzione di una terapia appropriata a seconda della situazione clinica.

**Gravidanza:** non sono state effettuate sperimentazioni adeguate e ben controllate in donne gravide: poiché gli studi sulla riproduzione nell'animale non sono sempre in grado di far prevedere la risposta nell'uomo, il farmaco deve essere usato durante la gravidanza solo se è strettamente necessario.

**Allattamento:** il verapamil viene secreto nel latte umano. A causa della possibilità di effetti indesiderati dovuti al verapamil nei lattanti, bisogna sospendere l'allattamento durante la somministrazione del verapamil.

**Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari:** non sono mai stati segnalati effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

Il verapamil in capsule a rilascio prolungato semplifica la terapia a lungo termine in pazienti che necessitano di dosaggio pari o superiore a 240 mg/giorno.

Nell'insufficienza coronarica di media gravità e per la profilassi dei disturbi tachicardiaci, è generalmente sufficiente somministrare 1 capsula da 120 mg alla mattina e 1 alla sera (240 mg/giorno).

Se necessario, questa dose può essere aumentata a 2 capsule da 120 mg 2 volte al giorno (480 mg/giorno).

La dose di CARDINORM 240 mg capsule a rilascio prolungato deve essere adattata al singolo paziente mediante titolazione ed il farmaco deve essere somministrato con il cibo. La dose giornaliera abituale, nelle sperimentazioni cliniche, è stata di 240 mg (1 capsula) somministrati per via orale una volta al giorno al mattino. Tuttavia possono essere somministrate dosi iniziali di 120 mg al giorno in pazienti che potrebbero avere una maggiore risposta al verapamil (per esempio: persone anziane, di piccola corporatura, etc.). La determinazione della dose deve basarsi sull'efficacia terapeutica e sugli effetti indesiderati che devono essere valutati circa 24 ore dopo la somministrazione del farmaco. Gli effetti anti-ipertensivi del verapamil sono evidenti entro la prima settimana di terapia.

Se con 1 capsula non si ottiene una risposta adeguata, la dose può essere aumentata nel seguente modo:

a) 240 mg ogni mattina più 120 mg ogni sera;

b) 240 mg ogni 12 ore.

## SOVRADOSAGGIO

Il trattamento del sovradosaggio deve essere di sostegno. La stimolazione beta-adrenergica o la somministrazione parenterale di soluzioni di calcio può aumentare il flusso di ioni calcio attraverso i canali lenti e questi metodi sono stati usati con successo nel trattamento di un sovradosaggio volontario con verapamil.

Reazioni ipotensive clinicamente significative o blocco AV di grado elevato devono essere trattati rispettivamente con vasopressori o "pacing" cardiaco. L'asistolia deve essere trattata con le misure consuete, fra cui la rianimazione cardiopolmonare.

## EFFETTI INDESIDERATI

Effetti indesiderati gravi sono insoliti se la terapia con il verapamil viene iniziata aumentando progressivamente la dose fino alla massima dose consigliata. Le seguenti reazioni al verapamil somministrato per via orale si sono verificate in misura superiore all'1,0%, oppure in percentuali inferiori ma chiaramente in relazione con il farmaco, nelle sperimentazioni cliniche.

Stitichezza	8,4%		
Scompenso cardiaco/Edema polmonare	1,8%		
Vertigini	3,5%	Astenia	1,7%
Nausea	2,7%	Bradycardia (FC < 50 battiti/min)	1,4%
Ipotensione	2,5%	Blocco AV: totale del I-II e III grado	1,3%
Edema	2,1%	Solo blocco di III grado	0,8%
Cefalea	1,9%	Vampe di calore	0,1%

In sperimentazioni cliniche relative al controllo della risposta ventricolare in pazienti digitalizzati che avevano fibrillazione o flutter atriali, una frequenza ventricolare inferiore a 50 battiti/min. a riposo si è verificata nel 15% dei pazienti ed ipotensione asintomatica nel 5% dei pazienti.

I seguenti effetti indesiderati, riferiti nell'1,0% o meno dei pazienti, si sono verificati in condizioni (sperimentazioni aperte, esperienze post-marketing) in cui un rapporto di causa/effetto è incerto; essi vengono riferiti per avvisare il medico in merito ad un possibile rapporto:

- *Cardiovascolari*: angina pectoris, dolore toracico, claudicatio, infarto miocardico, palpitazioni, porpora (vasculite), sincope.
- *Sistema digerente*: diarrea, secchezza delle fauci, disturbi gastrointestinali, iperplasia gengivale.
- *Ematici e linfatici*: ecchimosi od abrasioni.
- *Sistema nervoso*: accidenti cerebrovascolari, confusione, disturbi dell'equilibrio, insonnia, crampi muscolari, parestesie, sintomi psicotici, tremori, sonnolenza.
- *Respiratori*: dispnea.
- *Cutanei*: artralgia ed eruzioni cutanee, esantemi, perdita dei capelli, ipercheratosi, chiazze, sudorazioni, orticaria.
- *Organi di senso*: offuscamento della visione.
- *Urogenitali*: ginecomastia, impotenza, aumentata frequenza della minzione, perdite intermestruali.

Trattamento di effetti indesiderati cardiovascolari acuti: la frequenza di effetti indesiderati cardiovascolari che richiedano una terapia è rara: quindi l'esperienza con il loro

trattamento è limitata. Ogni volta che si verificano una ipotensione grave od un blocco AV completo dopo somministrazione orale di verapamil, bisogna applicare immediatamente le misure d'emergenza appropriate, per es. somministrazione endovenosa di isoproterenolo, norepinefrina, atropina (tutti alle dosi abituali) o gluconato di calcio (soluzione al 10%). Se è necessario un ulteriore sostegno, si possono somministrare farmaci inotropi (dopamina o dobutamina). Il trattamento e la dose devono dipendere dalla gravità e dalla situazione clinica nonché dal giudizio e dall'esperienza del medico curante.

**Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.**

**E' importante comunicare al proprio medico o farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato, anche non descritto nel foglio illustrativo.**

#### **SCADENZA E CONSERVAZIONE**

Vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

Tale data si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

**Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.**

**Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:**

01 dicembre 2007

Agenzia Italiana del Farmaco