

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARDINORM 120 mg capsule a rilascio prolungato

CARDINORM 240 mg capsule a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CARDINORM 120 mg

Una capsula a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: Verapamil cloridrato 120,0 mg

CARDINORM 240 mg

Una capsula a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: Verapamil cloridrato 240,0 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule a rilascio prolungato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 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.

Trattamento dell'ipertensione arteriosa di grado lieve e moderato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nell'insufficienza coronarica di media gravità e per la profilassi dei disturbi tachicardiaci è generalmente sufficiente somministrare 1 capsula a rilascio prolungato da 120 mg alla mattina e 1 da 120 mg alla sera (240 mg/giorno). Se necessario questa dose può essere aumentata a 2 capsule 2 volte al giorno (480 mg/giorno).

Nel trattamento dell'ipertensione arteriosa la dose di CARDINORM 240 mg 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 di verapamil sono evidenti entro la prima settimana di terapia.

Se con 1 capsula da 240 mg 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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo verapamil o ad uno qualsiasi degli eccipienti. 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 (< 50 battiti/min). Ipotensione (pressione sistolica < 90 mm di Hg).

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

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

- **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 di 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 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 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 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 raramente. 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 verapamil e l'istituzione di una terapia appropriata a seconda della situazione clinica.
- **Uso in pazienti con alterata funzione epatica:** dato che il verapamil viene notevolmente metabolizzato dal fegato, esso deve essere somministrato con cautela in 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, il 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.
Il medicinale deve essere tenuto lontano dalla portata dei bambini.
Il medicinale non è controindicato per i soggetti affetti da malattia celiaca.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- **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 del 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, diuretici, beta-bloccanti), di solito ha un effetto additivo sull'abbassamento della pressione arteriosa. In uno studio la contemporanea somministrazione di verapamil e prazosina ha determinato un'eccessiva caduta della pressione.
- **Disopiramide:** fino a quando non saranno stati 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 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.

4.6 **Gravidanza ed allattamento**

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, Cardinorm deve essere usato durante la gravidanza solo se è strettamente necessario.

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 di verapamil.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non sono stati segnalati effetti sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Effetti indesiderati gravi sono insoliti se la terapia con 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%, 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-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% 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 o abrasioni.
- *Sistema nervoso*: accidenti cerebrovascolari, confusione, disturbi dell'equilibrio, insonnia, crampi muscolari, parestesie, sintomi psicotici, tremore, 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'urgenza appropriate, per esempio 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 negativi (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.

4.9 Sovradosaggio

Il trattamento del sovradosaggio deve essere di sostegno. La stimolazione beta-adrenergica e 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiaritmico, vasodilatatore coronarico con attività calcio-antagonista.

Codice ATC: C08DA01

Il verapamil è un inibitore dei flussi transmembrana dello ione calcio, equiattivo sul muscolo liscio vasale e sulla fibrocellula miocardica nel ridurre il tono e la contrattilità; è inoltre dotato di proprietà antiaritmiche.

Il verapamil esercita la sua azione antianginosa:

1. attraverso la diminuzione del fabbisogno miocardico di ossigeno, secondario all'inibizione del flusso di calcio attraverso la membrana con conseguente riduzione del metabolismo energetico cardiaco ed alla riduzione delle resistenze periferiche con conseguente riduzione del lavoro pressorio cardiaco.
2. Mediante l'incremento del flusso coronarico conseguente alla dilatazione

dei vasi coronarici ed alla potente azione preventiva nei confronti del coronarospasmo.

L'azione anti-ipertensiva del verapamil è dovuta alla diminuzione delle resistenze periferiche non accompagnata da un aumento riflesso della frequenza cardiaca, del volume/minuto del cuore e da ritenzione idrosalina.

Il verapamil esercita la sua azione antiaritmica sulle fibre lente "fisiologiche" quali quelle del nodo atrioventricolare delle quali riduce la velocità di conduzione ed aumenta i periodi refrattari, e sulle fibre lente "patologiche", vale a dire su quelle normalmente rapide, sodiodipendenti (miocardio di lavoro, sistema di His-Purkinje) che, in situazioni particolari (come l'ischemia), divengono appunto lente, calciodipendenti e possono dare origine ad aritmie ipercinetiche focali o da rientro. Durante la terapia con il verapamil, la capacità di regolazione simpatica del cuore rimane inalterata e non si osservano pertanto diminuzioni della gittata sistolica oppure del volume/minuto del cuore in pazienti in compenso cardiocircolatorio.

Grazie alla formulazione galenica delle capsule a rilascio prolungato, la liberazione del principio attivo è protratta nel tempo.

L'inizio dell'azione è ritardato: l'intensità massima si raggiunge dopo 4-6 ore e permane fino alla 12^a ora dopo la somministrazione del farmaco.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento è del 92%. Il legame alle proteine plasmatiche del 90%; la biodisponibilità assoluta del 20%. L'emivita del verapamil è di 3,5 h. L'emivita dell'effetto farmacologico del verapamil in capsule a rilascio prolungato supera le 8 ore. Il verapamil ed i suoi metaboliti sono eliminati per via renale dopo un intenso metabolismo di primo passaggio epatico. Il 3-4% del farmaco è stato trovato immodificato nelle urine di 48 h. Alcuni dei principali metaboliti conservano una significativa efficacia clinica sul tessuto muscolare liscio e miocardico.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eleco degli eccipienti

▪ **CARDINORM 120 mg capsula a rilascio prolungato**
microgranuli di saccarosio e amido di mais, gomma lacca, Eudragit L 100 (copolimero dell'acido metacrilico e del metil-metacrilato), Eudragit L 30 D

(copolimero dell'etil-acrilato e dell'acido metacrilico), Eudragit NE 30 D (copolimero dell'etil-acrilato e del metil-metacrilato), talco, dietilftalato.

composizione capsula: gelatina, titanio biossido.

▪ **CARDINORM 240 mg capsula a rilascio prolungato**

microgranuli di saccarosio e amido di mais, gomma lacca, Eudragit L 100 (copolimero dell'acido metacrilico e del metil-metacrilato), Eudragit L 30 D (copolimero dell'etil-acrilato e dell'acido metacrilico), Eudragit NE 30 D (copolimero dell'etil-acrilato e del metil-metacrilato), talco, dietilftalato.

composizione capsula: gelatina, titanio biossido.

6.2 Incompatibilità

Non sono noti casi di incompatibilità chimico-fisica con altre sostanze.

6.3 Validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non sono previste speciali precauzioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

blister in PVC/AL in scatole di cartone

CARDINORM 120 mg capsule a rilascio prolungato: 30 capsule.

CARDINORM 240 mg capsule a rilascio prolungato: 30 capsule.

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NEW RESEARCH S.R.L.

Via della Tenuta di Torrenova, 142

00133 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CARDINORM 120 mg capsula a rilascio prolungato AIC n. 033510013

CARDINORM 240 mg capsula a rilascio prolungato AIC n. 033510025

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE

20 dicembre 1999

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

01 dicembre 2007

Agenzia Italiana del Farmaco