

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verapamil ratiopharm 80 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

*Principio attivo:* Verapamil cloridrato 80 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film, divisibili

### 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. Ipertensione arteriosa.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

*Adulti* :Verapamil ratiopharm 80 mg compresse rivestite viene somministrato alla dose di 1 compressa, 3 volte al giorno preferibilmente durante i pasti.

Nelle tachiaritmie recidivanti, per mantenere una frequenza ventricolare normale, Verapamil ratiopharm 80 mg compresse rivestite può essere somministrato anche ad intervalli più brevi (1 compressa ogni 3-4 ore).

#### *Popolazione pediatrica*

*Ragazzi* :1 compressa, 2-3 volte al giorno

*Nella prima infanzia:* si consiglia l'uso di posologie adeguate secondo prescrizione medica

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Shock cardiogeno
- Infarto miocardico acuto complicato da bradicardia
- Insufficienza ventricolare sinistra
- Blocco atrioventricolare (AV) di secondo e terzo grado (eccetto pazienti con pacemaker artificiale funzionante)
- Blocco senoatriale
- Malattia del nodo del seno (eccetto pazienti con pacemaker artificiale funzionante)
- Insufficienza cardiaca congestizia scompensata,

- Pazienti con fibrillazione atriale/flutter in presenza di un *pathway* accessorio (es. sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW), sindrome di Lown-Ganong-Levine e sindromi da PR corto). Questi pazienti possono sviluppare una tachiaritmia ventricolare, inclusa la fibrillazione ventricolare
- Tachicardia ventricolare a complessi larghi
- Bradicardia (< 50 battiti/min)
- Ipotensione (pressione sistolica < 90 mm di Hg)
- Assunzione concomitante di succo di pompelmo
- La terapia con Verapamil è controindicata in associazione con inibitori delle MAO e beta-bloccanti
- Associazione con ivabradina (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e 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 è controindicato in pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra (vedere paragrafo 4.3) (per esempio: frazione di eiezione inferiore al 30% o sintomi gravi di insufficienza cardiaca, pressione polmonare superiore ai 20 mmHg). 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.

Si deve usare cautela nella fase acuta dell'infarto miocardico.

**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 e il medicinale è pertanto

controindicato tali pazienti (vedere paragrafo 4.3). 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:**

Verapamil può influenzare la conduzione degli impulsi e deve essere usato con cautela nei pazienti con bradicardia o blocco atrioventricolare di primo grado. Gli effetti di verapamil e dei beta-bloccanti o di altri farmaci ad azione cardio-depressiva possono essere additivi, sia per quanto riguarda la conduzione che la contrazione, si deve quindi prestare particolare attenzione quando questi vengono somministrati contemporaneamente o in un intervallo ristretto di tempo. Questo è particolarmente vero quando ciascun farmaco è somministrato per via endovenosa.

**Malattie con ridotta trasmissione neuromuscolare:** verapamil va impiegato con cautela in pazienti affetti da patologie con riduzione della trasmissione neuromuscolare, quali miastenia grave, sindrome di Lambert-Eaton, distrofia muscolare di Duchenne in fase avanzata.

**Uso in pazienti con alterata funzione epatica:** nei pazienti con alterata funzione epatica deve essere prestata particolare attenzione al dosaggio a causa del ridotto metabolismo del farmaco.. 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. Verapamil non viene rimosso durante la dialisi.

In pazienti che assumono verapamil si deve prestare cautela in caso di trattamento concomitante con gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (es. simvastatina, atorvastatina o lovastatina). Questi pazienti devono iniziare alle dosi di verapamil più basse possibili e aumentarle gradualmente. Se il trattamento con verapamil deve essere aggiunto a pazienti già in trattamento con un inibitore della HMG-CoA reduttasi (ad esempio, simvastatina, atorvastatina o lovastatina), fare riferimento alle informazioni sul prodotto della rispettiva statina.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Studi in vitro hanno dimostrato come verapamil sia metabolizzato dal citocromo P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C18. È stato provato come verapamil sia un inibitore di CYP3A4 e della glicoproteina P (P-gp). I pazienti che si sottopongono a terapie concomitanti durante la

somministrazione di verapamil devono essere monitorati attentamente, in quanto sono state dimostrate interazioni clinicamente significative con farmaci inibitori del CYP3A4 (che portano ad un innalzamento dei livelli plasmatici di verapamil) e con quelli induttori del CYP3A4 (che invece ne provocano un abbassamento).

Le seguenti sono possibili interazioni con medicinali associate a verapamil:

#### Ivabradina

Il trattamento concomitante del diltiazem e ivabradina è controindicato poiché il verapamil potenzia l'azione dell'ivabradina, causando una eccessiva riduzione della frequenza cardiaca.

#### Acido Acetilsalicilico

L'uso concomitante con verapamil può determinare un aumento della tendenza al sanguinamento.

#### Etanolo

Verapamil può aumentare i livelli plasmatici di etanolo e rallentare l'eliminazione, potenziandone gli effetti..

#### Alfa-bloccanti

Verapamil può aumentare le concentrazioni plasmatiche di prazosina e terazosina che possono avere un effetto ipotensivo additivo

#### Antiaritmici

Verapamil può diminuire lievemente la clearance plasmatica di flecainide, mentre flecainide non ha nessun effetto sulla clearance plasmatica di verapamil.

Verapamil può aumentare le concentrazioni plasmatiche di chinidina. Nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica può verificarsi edema polmonare.

La combinazione di verapamil e farmaci antiaritmici può portare ad effetti cardiovascolari additivi (es. blocco AV, bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca).

Verapamil assunto sia con disopiramide che con flecainide aumenta il rischio di depressione miocardica e asistolia.

#### Anticonvulsivanti

Verapamil può aumentare le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina. Questo può produrre effetti collaterali quali diplopia, mal di testa, atassia o vertigini. Verapamil può aumentare anche le concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

#### Antidepressivi

Verapamil può aumentare le concentrazioni plasmatiche di imipramina.

#### Antidiabetici

Verapamil può aumentare le concentrazioni plasmatiche di glibenclamide (gliburide).

#### Farmaci anti-ipertensivi, diuretici e vasodilatatori

Verapamil può avere un effetto additivo con altri agenti anti-ipertensivi, determinando un potenziamento dell'effetto ipotensivo.

#### Anti-infettivi

La rifampicina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di verapamil. Ciò può comportare una riduzione dell'effetto ipotensivante di verapamil. Eritromicina, claritromicina e telitromicina possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di verapamil.

#### Antineoplastici

Verapamil può aumentare le concentrazioni plasmatiche di doxorubicina.

#### Barbiturici

Fenobarbital può ridurre le concentrazioni plasmatiche di verapamil.

#### Benzodiazepine ed altri ansiolitici

Verapamil può aumentare le concentrazioni plasmatiche di buspirone e midazolam.

#### Beta-bloccanti

Verapamil può aumentare le concentrazioni plasmatiche di metoprololo e propranololo, che possono portare ad effetti cardiovascolari additivi (es. blocco AV, bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca).

I beta-bloccanti somministrati per via endovenosa non devono essere somministrati a pazienti in trattamento con verapamil (vedere paragrafo 4.4).

#### Glicosidi cardiaci

Verapamil può aumentare le concentrazioni plasmatiche di digitossina e digossina. Per tale motivo, se verapamil viene somministrato a pazienti digitalizzati, si deve prestare attenzione per quanto riguarda la tossicità da digitale. Se necessario, il livello della digitale deve essere determinato e il dosaggio del glicoside ridotto.

#### Colchicina

Colchicina è un substrato sia per il CYP3A che per il trasportatore di efflusso, la glicoproteina P (P-gp). È noto che il verapamil inibisce il CYP3A e la P-gp. Quando verapamil e colchicina sono somministrati insieme, l'inibizione della P-gp e/o del CYP3A da parte di verapamil può condurre ad una maggiore esposizione alla colchicina. L'uso combinato, pertanto, non è raccomandato.

#### Antagonisti del recettore H2

Cimetidina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di verapamil.

#### Agenti anti-HIV

La concentrazione plasmatica del verapamil può aumentare grazie alla potenziale capacità di inibizione metabolica di alcuni degli agenti anti-HIV come il ritonavir. Per questo deve essere prestata molta cautela nell'associazione ed eventualmente deve essere diminuita la dose di verapamil.

#### Immunosoppressori

Verapamil può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus. Ciò potrebbe determinare un aumento degli effetti collaterali.

#### Anestetici inalatori e bloccanti neuromuscolari

Quando gli anestetici inalatori e i calcio antagonisti, come verapamil sono usati in concomitanza, si devono dosare attentamente entrambi per evitare effetti cardiovascolari additivi (per es. blocco AV, bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca).

Verapamil, inoltre, può potenziare l'effetto dei bloccanti neuromuscolari utilizzati in corso di anestesia.

#### Agenti ipolipemizzanti

Verapamil può aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina, lovastatina e simvastatina.

Il trattamento con gli inibitori dell'HMG Co-A reduttasi (simvastatina, atorvastatina o lovastatina) in pazienti che assumono verapamil, dovrebbe essere iniziato alle dosi più basse possibili che successivamente devono essere corrette. Se a pazienti che assumono inibitori dell'HMG Co-A reduttasi (come simvastatina, atorvastatina e lovastatina) viene aggiunta una terapia a base di verapamil, è necessario valutare una riduzione della dose di statina ed esaminare nuovamente i valori sierici del colesterolo.

È stato dimostrato che atorvastatina aumenta i livelli di verapamil. Anche se non sono disponibili evidenti prove cliniche in vivo che dimostrino un'interazione tra atorvastatina e verapamil, esiste una concreta possibilità che verapamil influisca significativamente sulla farmacocinetica della atorvastatina così come incide su quella di simvastatina e di lovastatina. Si deve prestare attenzione quando atorvastatina e verapamil sono somministrati in concomitanza.

Fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina non vengono metabolizzate dal CYP3A4 e sono meno propense a interagire con verapamil.

#### Litio

I livelli sierici del litio possono essere ridotti. Tuttavia ci può essere un'aumentata sensibilità al litio che causa maggiore neurotossicità.

#### Miorilassanti

Verapamil assunto con dantrolene per via endovenosa può causare ipotensione, depressione miocardica e iperkaliemia.

#### Agonisti del recettore della serotonina

Verapamil può aumentare le concentrazioni plasmatiche di almotriptan.

#### Teofillina

Verapamil può aumentare le concentrazioni plasmatiche di teofillina.

Sulfinpirazone Sulfinpirazone può ridurre le concentrazioni plasmatiche di verapamil che può indurre a un ridotto effetto ipotensivante.

#### Altri

L'erba di San Giovanni (Iperico) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di verapamil, mentre il succo di pompelmo può aumentare le concentrazioni plasmatiche di verapamil (vedere paragrafo 4.3).

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

##### **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. Tuttavia, verapamil può causare un rilassamento della muscolatura uterina e questa possibilità deve essere considerata al termine.

Verapamil attraversa la barriera placentare ed è stato ritrovato nel cordone ombelicale.

##### **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 di verapamil.

Ci sono indicazioni che il verapamil possa causare iperprolattinemia e galattorrea in casi isolati.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

In base alla risposta individuale, verapamil può influire sulle capacità di guidare veicoli, adoperare macchinari o lavorare in condizioni pericolose. Ciò si verifica per lo più all'inizio della terapia, nel passaggio ad un altro farmaco o quando la dose viene incrementata. Come molti altri farmaci, verapamil ha dimostrato di aumentare i livelli ematici dell'alcool e rallentare la sua eliminazione. Pertanto, l'effetto dell'alcool può essere accentuato.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Le seguenti reazioni avverse a verapamil, somministrato per via orale, sono risultate chiaramente correlate all'assunzione del farmaco nelle sperimentazioni cliniche [molto comune ( $\geq 1 / 10$ ); comune (da  $\geq 1 / 100$  a  $<1 / 10$ ); non comune (da  $\geq 1 / 1.000$  a  $<1 / 100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); molto rara ( $<1/10.000$ ) e non nota (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili)].

Tabella 1: Reazioni avverse riportate con somministrazione orale di verapamil in studi clinici controllati

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Comune
	Mal di testa	Comune

Patologie cardiache	Insufficienza cardiaca/ Edema polmonare	Comune
	Bradycardia	Comune
	Blocco	Comune
	atrioventricolare	Non comune
	Blocco atrioventricolare completo	
Patologie vascolari	Ipotensione	Comune
	Vampate	Non comune
Patologie gastrointestinali	Costipazione	Comune
	Nausea	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema	Comune
	Fatica	Comune

Nella sperimentazione clinica relativa 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.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con verapamil durante l'esperienza post-marketing o in studi clinici di fase IV e sono state raggruppate secondo la classificazione per sistemi e organi [frequenza non nota (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili)].

Tabella 2: Reazioni avverse riportate con verapamil durante l'esperienza post-marketing o in studi clinici di fase IV

<b>6 Classificazione sistemica organica</b>	<b>7 Reazione avversa</b>
Patologie del sangue e del sistema linfatico	Ecchimosi
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità
Patologie psichiatriche	Sintomi psichiatrici
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa Capogiro Parestesia Tremore Disturbi extrapiramidali

	Accidenti cerebrovascolari Stato confusionale Disturbi dell'equilibrio Insonnia Sonnolenza
Patologie dell'occhio	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini Tinnito
Patologie cardiache	Blocco atrioventricolare Bradicardia sinusale Arresto sinusale Edema periferico Palpitazioni Tachicardia Insufficienza cardiaca Angina pectoris Dolore toracico Infarto miocardico Sincope
Patologie vascolari	Ipotensione Vampate Claudicatio intermittente Porpora
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Costipazione Ileo Iperplasia gengivale Dolore addominale Disagio addominale Diarrea Secchezza delle fauci Disturbi gastrointestinali
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Rash Maculopapulare

	Alopecia Orticaria Porpora Prurito Rash cutaneo Esantema Ipercheratosi Chiazze Iperidrosi Lividi spontanei
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Debolezza muscolare Mialgia Artralgia Spasmi muscolari
Patologie renali e urinarie	Pollachiuria
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile Ginecomastia Galattorrea Metrorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento
Esami diagnostici	<u>Innalzamento degli enzimi epatici</u> Innalzamento dei livelli di prolattina
Patologie endocrine	Tolleranza al glucosio alterata

Nell'esperienza post-marketing è stato riportato un caso di paralisi (tetraparesi) associato alla co-somministrazione di verapamil e colchicina. Ciò può essere stato causato dal fatto che la colchicina attraversa la barriera emato-encefalica a causa dell'inibizione del CYP3A4 e della P-gp da parte del verapamil. L'uso combinato di verapamil e colchicina non è raccomandato.

#### 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 o un blocco AV completo dopo somministrazione orale di verapamil, bisogna applicare immediatamente le misure d'emergenza 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 (dopamina o dobutamina). Il trattamento e la dose devono dipendere dalla gravità e dalla situazione clinica nonché dal giudizio e dall'esperienza del medico.

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nel sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili> dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

#### **4.9. Sovradosaggio**

L'evoluzione dei sintomi nell'intossicazione da verapamil dipende dalla quantità assunta, dal momento in cui vengono intraprese le misure di disintossicazione e dalla contrattilità miocardica (età-correlata).

I sintomi principali sono i seguenti: caduta della pressione arteriosa (a volte a valori non rilevabili), sintomi da shock, perdita di coscienza, blocco AV di 1° e 2° grado (spesso come fenomeno di Wenckebach con o senza ritmo di scappamento), blocco AV totale con totale dissociazione AV, ritmo di scappamento, asistolia, bradicardia fino a blocco AV di grado elevato ed arresto sinusale, iperglicemia, stordimento ed acidosi metabolica. In seguito ad overdose si sono verificati decessi.

Le misure terapeutiche da adottare dipendono dal momento in cui è stato assunto verapamil e dal tipo e dalla gravità dei sintomi di intossicazione. Verapamil non può essere eliminato tramite emodialisi.

#### *Misure generali da adottare:*

Lavanda gastrica con le solite precauzioni, anche dopo 12 ore dall'assunzione, se non si registra motilità intestinale (rumori peristaltici). In caso di sospetta intossicazione da verapamil, sono indicate misure di eliminazione estensive come induzione dell'emesi, rimozione del contenuto gastrico e del piccolo intestino attraverso endoscopia, lavaggio intestinale, lassativi e clisteri. Si applicano le solite misure di rianimazione intensiva, come massaggio cardiaco extratoracico, respirazione, defibrillazione e/o terapia con pacemaker.

#### *Misure specifiche da adottare:*

Eliminazione degli effetti cardiodepressivi, ipotensione o bradicardia. L'antidoto specifico è il calcio, ad es. 10-20 ml di una soluzione di gluconato di calcio al 10% somministrata per via endovenosa (2,25-4,5 mmol), ripetuta se necessario o somministrata con flebo in infusione continua (ad esempio 5 mmol/ora).

#### *Le seguenti misure possono anche essere necessarie:*

In caso di blocco AV di 2° o 3° grado, bradicardia sinusale, asistolia: atropina, isoprenalina, orciprenalina o terapia con pacemaker.

In caso di ipotensione: dopamina, dobutamina, noradrenalina.

Se ci sono segni di continua insufficienza miocardica: dopamina, dobutamina, se necessario iniezioni ripetute di calcio.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmaco terapeutica: calcio antagonisti 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 antiipertensiva 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-Purkinije) 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 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.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

L'assorbimento è del 92%.

#### Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche del 90%; la biodisponibilità assoluta del 20%.

#### Metabolismo

Alcuni dei principali metaboliti conservano una significativa efficacia clinica sul tessuto muscolare liscio o miocardio.

#### Eliminazione

L'emivita del verapamil è di 3,5 ore.

Il verapamil e 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 dopo 48 ore.

### **5.3 Dati preclinici sulla sicurezza**

#### Tossicità acuta

Le prove tossicologiche hanno evidenziato che nei più comuni animali di laboratorio (ratto, *Mus musculus*) il verapamil è ben tollerato (DL<sub>50</sub> ratto p.o. 229,60 mg/kg; *Mus musculus* p.o. 229,60 mg/Kg, senza sostanziali differenze tra i due sessi).

#### Tossicità subacuta e cronica

Il verapamil somministrato quotidianamente per via orale, nel ratto e nel cane, per 180 giorni consecutivi, non ha determinato alcun caso di morte, né segni di tossicità locale o sistemica. Il verapamil non determina effetti nocivi sugli animali gravidi, né influenza negativamente la gestazione, lo sviluppo embrionale e il ciclo riproduttivo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina, amido di mais pregelatinizzato, amido di mais, carbossimetilcellulosa sodica, talco, silice colloidale, magnesio stearato, ipromellosa, glicerolo.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio contenente 3 blister (Alluminio/PVC termosaldato) di 10 compresse rivestite con film da 80 mg

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3, D-89079 Ulm (Germania)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

30 compresse rivestite con film da 80 mg - A.I.C. n° 034124014

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 6 Maggio 2000

Data del rinnovo più recente: 6 maggio 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**