

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verapamil Hexal 80 mg compresse rivestite con film  
Verapamil Hexal 120 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Verapamil Hexal 80 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene 80 mg di verapamil cloridrato.  
Eccipiente con effetto noto:  
ogni compressa contiene 44 mg di lattosio.

#### Verapamil Hexal 120 mg compresse a rilascio prolungato

Una compressa a rilascio prolungato contiene 120 mg di verapamil cloridrato  
Eccipiente con effetto noto:  
Ogni compressa contiene 3.56 mg di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.  
Compressa a rilascio prolungato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Verapamil Hexal 80 mg compresse rivestite con film

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.

##### Verapamil Hexal 120 mg compresse a rilascio prolungato

Insufficienza coronarica 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. Prevenzione del reinfarto in pazienti che non tollerano i beta-bloccanti e che non hanno segni di scompenso cardiaco.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Verapamil Hexal 80 mg compresse rivestite con film

Adulti: Verapamil Hexal 80 mg compresse rivestite con film 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 Hexal 80 mg compresse rivestite con film 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.

### Verapamil Hexal 120 mg compresse a rilascio prolungato

Verapamil Hexal 120 mg compresse 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 tachicardici, è generalmente sufficiente somministrare 1 compressa alla mattina e 1 alla sera (240 mg/giorno).

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

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia del verapamil compresse a rilascio prolungato non sono state stabilite nei bambini e adolescenti. Non ci sono dati disponibili.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Shock cardiogeno
- Infarto miocardico recente complicato da bradicardia marcata
- Insufficienza contrattile del ventricolo sinistro
- Gravi disturbi della conduzione come blocco AV totale, blocco AV parziale; blocco di branca incompleto, malattia del nodo del seno (eccetto quelli con pacemaker artificiale ventricolare), blocco AV di II - III grado (eccetto in pazienti con pacemaker ventricolare artificiale funzionante)
- Insufficienza cardiaca congestizia scompensata
- Tachicardia ventricolare a complessi larghi
- Fibrillazione atriale/flutter e concomitante sindrome di Wolff-Parkinson-White, sindrome di Lown-Ganong-Levine, sindromi da PR corto
- Spiccata bradicardia (<50 battiti/minuto)
- Ipotensione (pressione sistolica < 90 mm Hg) (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)
- Associazione con inibitori delle MAO e beta-bloccanti e dopo trattamenti chinidinici

- Associazione con ivabradina (vedere paragrafo 4.5)

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

**Insufficienza cardiaca:** 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.

Verapamil è controindicato in pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra (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.

**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 a 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 parossistica e/o cronica 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 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 di verapamil sulla conduzione AV e sul nodo SA può condurre, in casi particolari, 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 o III grado richiede una riduzione della dose o 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 verapamil viene prevalentemente 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 escreta 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 o altri segni di sovradosaggio. Anche se consistenti dati clinici emersi da studi comparativi condotti in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale hanno dimostrato che la ridotta funzionalità renale non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di verapamil, casi clinici verificatisi suggeriscono che verapamil deve essere usato con cautela e sotto stretto monitoraggio in pazienti con alterata funzionalità renale. Verapamil non può essere rimosso attraverso emodialisi.

**Utilizzare con cautela in pazienti bradicardici e ipotesici (vedere anche paragrafo 4.3 Controindicazioni)**

**Utilizzare con cautela in pazienti con disturbi nei quali è interessata la trasmissione neuromuscolare** (miastenia grave, sindrome di Lambert-Eaton, avanzata distrofia muscolare di Duchenne).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Verapamil Hexal contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Verapamil Hexal contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Studi in vitro hanno dimostrato come verapamil sia metabolizzato dal citocromo P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C18. Inoltre, 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 medicinali 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).

La tabella seguente fornisce un elenco dei medicinali con cui è possibile che si verifichino interazioni per ragioni farmacocinetiche:

<b>Medicinale associato</b>	<b>Potenziale effetto su verapamil o sul medicinale associato</b>	<b>Commento</b>
<b>Alfa-bloccanti</b>		
Prazosina	Aumento della $C_{max}$ della prazosina (~40%) senza effetto sulla emivita	
Terazosina	Aumento dell'AUC (~24%) e della $C_{max}$ (~25%) della terazosina	
<b>Antiarritmici</b>		
Flecainide	Effetto minimo sulla clearance plasmatica della flecainide (<~10%); nessun effetto sulla clearance plasmatica del verapamil	
Chinidina	Diminuzione della clearance orale della chinidina (~35%)	
<b>Antiasmatici</b>		
Teofillina	Diminuzione della CL orale e sistemica del 20%	La riduzione di CL risulta maggiormente diminuita nei fumatori (~11%)
<b>Anticoagulanti</b>		
Dabigatran etexilato	Aumento della $C_{max}$ di dabigatran di circa il 180 % e dell'AUC di circa il 150 %	Osservato con la prima dose di una formulazione orale a rilascio immediato di verapamil
	Aumento della $C_{max}$ di dabigatran di circa il 90 % e dell'AUC di circa il 70 %	Osservato con la somministrazione di una formulazione orale a rilascio prolungato di verapamil
<b>Anticonvulsivanti</b>		
Carbamazepina	Aumento dell'AUC della carbamazepina (~46%)	

	nei pazienti affetti da epilessia parzialmente refrattaria	
<b>Antidepressivi</b>		
Imipramina	Aumento dell'AUC dell'imipramina (~15%)	Non ha effetto sul livello di metabolita attivo desipramina
<b>Antidiabetici</b>		
Gliburide	Aumento della $C_{max}$ (~28%) e dell'AUC (~26%) della gliburide	
<b>Antiinfettivi</b>		
Claritromicina	Possibile aumento dei livelli di verapamil	
Eritromicina	Possibile aumento dei livelli di verapamil	
Rifampicina	Diminuzione dell'AUC (~97%), della $C_{max}$ (~94%) e della biodisponibilità orale (~92%) del verapamil	
Telitromicina	Possibile aumento dei livelli di verapamil	
<b>Antineoplastici</b>		
Doxorubicina	Aumento dell'AUC della doxorubicina (89%) e della $C_{max}$ (61%) a seguito della somministrazione orale di verapamil	In pazienti con cancro ai polmoni a piccole cellule
	Nessun cambiamento significativo della farmacocinetica della doxorubicina a seguito della somministrazione endovenosa di verapamil	In pazienti affetti da neoplasie in stato avanzato
<b>Barbiturici</b>		
Fenobarbital	Aumento della clearance (~5 volte) del verapamil somministrato per via orale	
<b>Benzodiazepine ed altri ansiolitici</b>		
Buspirone	Aumento dell'AUC e della $C_{max}$ del buspirone di ~3,4 volte	
Midazolam	Aumento dell'AUC (~3 volte) e della $C_{max}$ (~2 volte) del midazolam	
<b>Beta-bloccanti</b>		

Metoprololo	Aumento dell'AUC (~32,5%) e della C <sub>max</sub> (~41%) del metoprololo nei pazienti con angina	
Propranololo	Aumento dell'AUC (~65%) e della C <sub>max</sub> (~94%) del propranololo nei pazienti con angina	
<b>Glicosidi cardioattivi</b>		
Digitossina	Diminuzione della clearance totale corporea (~27%) e della clearance extrarenale (~29%) della digitossina	
Digossina	Pazienti sani: aumento della C <sub>max</sub> (~45-53%), aumento della C <sub>ss</sub> (42%) e aumento dell'AUC (52%) della digossina	Vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"
<b>Antagonisti del recettore H<sub>2</sub></b>		
Cimetidina	Aumento dell'AUC R- (~25%) e S- (~40%) di verapamil con corrispondente diminuzione della clearance di verapamil R- e S-	
<b>Immunologici</b>		
Ciclosporine	Aumento dell'AUC, C <sub>ss</sub> , C <sub>max</sub> delle ciclosporine circa del 45%	
Everolimus	Possibile aumento dei livelli di everolimus	
Sirolimus	Possibile aumento dei livelli di sirolimus	
Tacrolimus	Possibile aumento dei livelli di tacrolimus	
<b>Agenti ipolipidemizzanti</b>		
Atorvastatina	Possibile aumento dei livelli di atorvastatina Aumento dell'AUC di verapamil di ~42,8%	
Lovastatina	Possibile aumento dei livelli di lovastatina	
Simvastatina	Aumento dell'AUC (~2,6 volte) e della C <sub>max</sub> (~4,6 volte) della simvastatina	
<b>Agonisti del recettore della serotonina</b>		

Almotriptan	Aumento dell'AUC (~20%) e della C <sub>max</sub> (~24%) dell'almotriptan	
<b>Agenti uricosurici</b>		
Sulfinpirazone	Aumento della clearance (~3 volte) e diminuzione della biodisponibilità (~60%) del verapamil dopo somministrazione orale	
<b>Altri</b>		
Succo di pompelmo	Aumento dell'AUC del verapamil R- (~49%) e S- (~37%) Aumento della C <sub>max</sub> del verapamil R- (~75%) e S- (~51%)	Non influisce sull'emivita e sulla clearance renale
Erba di San Giovanni (Iperico)	Diminuzione dell'AUC del verapamil R- (~78%) e S- (~80%) con corrispondente riduzione della C <sub>max</sub>	

### Altre interazioni ed informazioni aggiuntive

- **Antiaritmici, Beta-bloccanti:** reciproco potenziamento degli effetti cardiovascolari (aumento di grado del blocco AV, potenziamento della diminuzione del ritmo cardiaco in stadio avanzato, induzione di infarto miocardico e possibilità di intensificare l'ipotensione).
- **Medicinali leganti le proteine plasmatiche:** verapamil è altamente legato alle proteine plasmatiche; per questo motivo deve essere somministrato con cautela a quei pazienti che assumono altri medicinali con un elevato grado di legame alle proteine plasmatiche.
- **Prazosina, Terazosina:** potenziamento dell'effetto ipotensivo.
- **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 o deve essere diminuita la dose di verapamil.
- **Chinidina:** ipotensione e possibile edema polmonare nei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.



- **Sulfinilpirazone:** può ridurre l'effetto ipotensivante del verapamil.
- **Bloccanti neuromuscolari:** l'azione dei bloccanti neuromuscolari può essere potenziata. Per questo motivo può essere necessario diminuire la dose di verapamil e/o quella del bloccante neuromuscolare quando i due medicinali vengono assunti in associazione.
- **Acido Acetilsalicilico:** aumento della tendenza al sanguinamento.
- **Etanolo:** innalzamento dei livelli plasmatici di etanolo.
- **Inibitori dell'HMG Co-A reduttasi (statine):** 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 o lovastatina) viene prescritta una terapia a base di verapamil, è necessario valutare una riduzione della dose di statina ed esaminare nuovamente i valori sierici del colesterolo.
- **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 del 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 verapamil e bisogna controllare accuratamente il paziente, per evitare un'iper- od ipodigitalizzazione. Ogni volta che si sospetta un'iperdigitalizzazione, bisogna ridurre o sospendere temporaneamente la dose di digossina. Dopo la sospensione del verapamil il paziente deve essere riesaminato per evitare un'ipodigitalizzazione.
- **Medicinali antipertensivi, diuretici e vasodilatatori:** verapamil somministrato contemporaneamente ad altri medicinali antipertensivi 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. 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 stati ottenuti dati sulle possibili interazioni fra verapamil e disopiramide, la disopiramide non deve essere somministrata nelle 48 ore precedenti o 24 ore seguenti la somministrazione di verapamil.

- **Nitrati:** verapamil è stato somministrato in concomitanza con nitrati a breve e lunga durata d'azione, senza alcuna interazione farmacologica indesiderabile.
- **Cimetidina:** la cimetidina riduce la clearance di verapamil e ne aumenta 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 e cronica con litio. Si può rendere necessaria una regolazione della dose di litio a causa di un possibile incremento di neurotossicità.
- **Carbamazepina:** la terapia con verapamil può aumentare le concentrazioni di carbamazepina durante la terapia di associazione. Ciò può produrre degli effetti indesiderati come diplopia, mal di testa, atassia o vertigini.
- **Rifampicina:** può ridurre l'effetto ipotensivante del verapamil.
- **Anestetici inalatori:** i dati clinici e le sperimentazioni sull'animale indicano che verapamil può potenziare l'attività di bloccanti neuromuscolari e di anestetici da inalazione.
- **Succo di pompelmo:** sono stati riportati dati che indicano un aumento dei livelli plasmatici di calcioantagonisti, quando assunti in concomitanza con succo di pompelmo. Va quindi evitata la contemporanea assunzione di verapamil orale e succo di pompelmo.
- **Colchicina:** la 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 il verapamil e la colchicina sono co-somministrati, l'inibizione della P-gp e/o del CYP3A da parte del verapamil può condurre ad una maggiore esposizione alla colchicina. L'uso combinato non è raccomandato.
- **Dabigatran:** Si prevede che la somministrazione concomitante di verapamil e dabigatran induca un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran. È necessaria cautela per il rischio di sanguinamento. Quando dabigatran etexilato (150 mg) è stato somministrato in concomitanza con verapamil orale, la  $C_{max}$  e l'AUC di dabigatran sono aumentate, ma l'entità della modificazione varia in base al tempo di somministrazione e alla formulazione di verapamil. L'esposizione a dabigatran è aumentata con la somministrazione di 240 mg di verapamil a rilascio prolungato (aumento della  $C_{max}$  del 90% circa e dell'AUC del 70% circa). Si raccomanda un'attenta sorveglianza medica quando si associa verapamil a dabigatran etexilato, in particolare in caso di

sanguinamento, soprattutto nei pazienti con danno renale da lieve a moderato. Diversamente, non è stata osservata un'interazione significativa quando verapamil è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato. Ciò è spiegato dall'assorbimento completo di dabigatran dopo 2 ore.

- **Dronedarone:** occorre prestare cautela quando verapamil è somministrato in associazione con dronedarone. Somministrare verapamil inizialmente a basse dosi e incrementare il dosaggio solo dopo valutazione mediante ECG.
- **Ivabradina:** verapamil determina un aumento della concentrazione di ivabradina (aumento dell'AUC di 2-3 volte) e una diminuzione aggiuntiva della frequenza cardiaca di 5 bpm..L'uso combinato con ivabradina è controindicato a causa dell'effetto aggiuntivo del verapamil alla ivabradina nella riduzione della frequenza cardiaca.
- **Aliskiren:** la somministrazione concomitante di verapamil e aliskiren ha determinato un aumento del 97% dell'AUC di aliskiren, come effetto dell'attività inibitoria sulla P-gp di verapamil.
- **Dantrolene:** in studi su animali, sono stati osservati casi di fibrillazione ventricolare mortali durante la somministrazione di verapamil e di dantrolene per via endovenosa. L'associazione di verapamil e dantrolene è quindi potenzialmente pericolosa.
- **Metformina:** La somministrazione concomitante di verapamil e metformina può ridurre l'efficacia della metformina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

### Gravidanza

Gli studi sulla riproduzione sono stati eseguiti su conigli e ratti ad una dose orale di verapamil superiore a 1,5 volte (15 mg/kg/al giorno) e 6 volte (60 mg/kg/al giorno) superiore alla dose orale giornaliera assunta dall'uomo, e non hanno dimostrato evidenze di teratogenicità. Nei ratti, però, la dose multipla somministrata si è rivelata embriocida e ritardante la crescita e lo sviluppo del feto, probabilmente a causa degli effetti avversi a carico delle madri che si riflettono in una ridotta capacità di mettere su peso. È stato dimostrato inoltre come questa dose assunta per via orale causi ipotensione nei ratti.

Non sono state effettuate sperimentazioni adeguate e ben controllate in donne gravide per cui la sicurezza di verapamil durante la gravidanza non è stata stabilita. Verapamil attraversa la barriera placentare ed è stato ritrovato nel cordone ombelicale.

Poiché gli studi sulla riproduzione nell'animale non sono sempre in grado di far prevedere la risposta nell'uomo, Verapamil Hexal deve essere usato durante la gravidanza, tranne se clinicamente necessario.

## Allattamento

Verapamil cloridrato è secreto nel latte materno. Dati limitati relativamente alla somministrazione orale hanno dimostrato che la dose di verapamil che attraverso il latte viene ingerita dal lattante è bassa (0,1-1% della dose orale assunta dalla madre).

A causa della gravità dei potenziali effetti indesiderati nel lattante, verapamil deve essere somministrato alla donna durante l'allattamento solo nel caso in cui lo si ritenga indispensabile al benessere della madre.

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

Verapamil compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ciò si verifica per lo più all'inizio della terapia, quando la dose viene incrementata, quando si cambia trattamento passando da un medicinale diverso a verapamil ed assumendo alcool in concomitanza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le seguenti reazioni avverse a verapamil, somministrato per via orale, sono risultate chiaramente correlate all'assunzione del medicinale nelle sperimentazioni cliniche.

La frequenza è stabilita dalla seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); Non nota (la frequenza 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>Comune</b>		<b>Non comune</b>
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Mal di testa		
Patologie cardiache	Insufficienza cardiaca/ Edema polmonare Bradicardia Blocco atrioventricolare		Blocco atrioventricolare completo
Patologie vascolari	Ipotensione		Vampate
Patologie gastrointestinali	Costipazione Nausea		
Patologie sistemiche	Edema		

e condizioni relative alla sede di somministrazione	Fatica		
---	--------	--	--

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>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Ecchimosi
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità
Patologie endocrine	Tolleranza al glucosio alterata
Disturbi psichiatrici	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 Bradycardia 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 dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile Ginecomastia Galattorrea Metrorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento
Esami diagnostici	Innalzamento degli enzimi epatici Innalzamento dei livelli di prolattina

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'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 medicinali 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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

#### *Sintomi*

Ipotensione, bradicardia fino a blocco AV di grado elevato ed arresto sinusale, iperglicemia, apatia ed acidosi metabolica. In seguito ad overdose si sono verificati decessi.

La sindrome da distress respiratorio acuto deve essere aggiunta alle altre manifestazioni cliniche di sovradosaggio di verapamil.

#### *Trattamento*

Il trattamento del sovradosaggio deve essere di sostegno. La stimolazione beta-adrenergica o la somministrazione parenterale di soluzioni di calcio e l'irrigazione intestinale 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.

A causa del ritardato assorbimento dei prodotti a rilascio modificato, alcuni pazienti potrebbero richiedere ulteriore osservazione ed ospedalizzazione per un periodo superiore alle 48 ore o di un periodo in osservazione.

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.

Verapamil non può essere eliminato tramite emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: calcioantagonisti selettivi con effetto cardiaco diretto-Derivati fenilalchilaminici, codice ATC: C08DA01

Verapamil è un inibitore dei flussi transmembrana dello ione calcio, equiattivo sul muscolo liscio vasale e sulla fibrocultura 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, alla riduzione delle resistenze periferiche e 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 antipertensiva di 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. Le pressioni sanguigne normali non sono influenzate in modo apprezzabile.

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 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. Verapamil possiede degli spiccati effetti antiaritmici, in particolare in caso di aritmia sopraventricolare; rallenta, infatti, la conduzione a livello del nodo atrioventricolare. La conseguenza, in base al tipo di disturbo, è il ripristino del ritmo sinusale e/o la regolarizzazione della frequenza ventricolare. Il normale ritmo cardiaco resta immutato o lievemente diminuito.

Verapamil Hexal 120 mg compresse a rilascio prolungato, grazie alla loro formulazione galenica, la liberazione del principio attivo è protratta nel tempo.

L'inizio dell'azione è ritardato: l'intensità massima, con livelli plasmatici diversi, si raggiunge dopo 4-6 ore e permane fino alla 12<sup>a</sup> ora dopo la somministrazione del medicinale.



## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Circa il 92% di verapamil è rapidamente assorbito dal piccolo intestino. In Verapamil Hexal 120 mg compresse a rilascio prolungato, la miscela di verapamil con 190 mg di alginato di sodio permette una liberazione del principio attivo in 4-6 ore.

La biodisponibilità assoluta è del 20% mentre in caso di somministrazioni ripetute è da 1.5 a 2 volte maggiore.

### Metabolismo

Alcuni dei principali metaboliti conservano una significativa efficacia clinica sul tessuto muscolare liscio o miocardico, soprattutto il Norverapamil (sembra conservare circa il 20% dell'attività del parent compound).

### Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche del 90%.

### Emivita

L'emivita dell'effetto farmacologico di Verapamil Hexal 120 mg compresse a rilascio prolungato supera le 8 ore.

Verapamil ed i suoi metaboliti (ne sono stati identificati 12), sono eliminati per via renale dopo un intenso metabolismo di primo passaggio epatico. Circa il 50% della dose viene eliminata entro 24 ore, mentre il 70% entro 5 giorni. Più del 16% viene escreta nelle feci.

Il 3-4% di medicinale è stato trovato immodificato nelle urine dopo 48 ore.

## 5.3 Dati preclinici di 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 i.p. 52.47 mg/kg; *Mus musculus* p.o. 229,60 mg/kg, senza sostanziali differenze tra i due sessi).

### Tossicità per somministrazione ripetuta

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 embrio-fetale e il ciclo riproduttivo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Compresse rivestite con film da 80 mg*

Lattosio, amido di mais, povidone, cellulosa microcristallina, amido sodio glicole, silice colloidale, magnesio stearato, metilidrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa, macrogol 6000, titanio diossido.

*Compresse a rilascio prolungato da 120 mg*

Lattosio, polividone, cellulosa microcristallina, sodio alginato, silice colloidale, magnesio stearato, idrossipropilmetilcellulosa, macrogol 4000 polietilenglicole, titanio diossido, ossido di ferro giallo.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

*Compresse rivestite con film da 80 mg: 5 anni*

*Compresse a rilascio prolungato da 120 mg: 2 anni*

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

*Verapamil Hexal 80 mg compresse rivestite con film*

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

*Verapamil Hexal 120 mg compresse a rilascio prolungato*

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

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

*Verapamil Hexal 80 mg compresse rivestite con film*

Blister Alu/PP in scatola di cartone contenente 30 compresse rivestite con film

*Verapamil Hexal 120 mg compresse a rilascio prolungato*

Blister Alu/PP in scatola di cartone contenente 30 o 60 compresse a rilascio prolungato

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Sandoz S.p.A.

Largo U. Boccioni 1

21040 Origgio (VA) Italia

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

031228012 - 80 mg compresse rivestite con film, 30 compresse rivestite con film in blister Alu/PP

031228024 - 120 mg compresse a rilascio prolungato, 30 compresse a rilascio prolungato in blister Alu/PP

031228048 - "120 mg compresse a rilascio prolungato", 60 compresse a rilascio prolungato in blister Alu/PP

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Agosto 1999/Agosto 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco