

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VERAPAMIL EG 120 mg compresse a rilascio modificato
VERAPAMIL EG 240 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VERAPAMIL EG 120 mg compresse a rilascio modificato

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Verapamil cloridrato 120,0 mg

VERAPAMIL EG 240 mg compresse a rilascio modificato

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Verapamil cloridrato 240,0 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio modificato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VERAPAMIL EG 120 mg compresse a rilascio modificato

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

VERAPAMIL EG 240 mg compresse a rilascio modificato:

Trattamento dell'ipertensione arteriosa di grado lieve e moderato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Verapamil EG 120 mg compresse a rilascio modificato 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).

La dose di *VERAPAMIL EG 240 mg compresse a rilascio modificato* deve essere adattata al singolo paziente mediante titolazione ed il farmaco deve essere somministrato con il cibo. La dose giornaliera abituale di VERAPAMIL EG 240 mg compresse a rilascio modificato, nelle sperimentazioni cliniche, è stata di 240 mg 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 EG 240 mg compresse a rilascio modificato sono evidenti entro la prima settimana di terapia.

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

a) 240 mg (1 compressa) ogni mattina più 120 mg ogni sera;

b) 240 mg (1 compressa) ogni 12 ore.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati relativi alla sicurezza e l'efficacia di verapamil compresse a rilascio modificato nei bambini e negli adolescenti.

4.3 Controindicazioni

Questo medicinale è controindicato nei seguenti casi:

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Shock cardiogeno.

Infarto miocardico acuto complicato da bradicardia marcata.

Insufficienza contrattile del ventricolo sinistro.

Gravi disturbi di conduzione come blocco AV totale, blocco AV parziale; blocco di branca incompleto, malattia del nodo del seno (eccetto quelli con pacemaker artificiale), blocco AV di II e III grado (eccetto in pazienti con pacemaker artificiale funzionante).

Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta inferiore al 35% e/o pressione polmonare superiore a 20 mm Hg (tranne se derivata da tachicardia sopraventricolare sensibile alla terapia con verapamil).

Tachicardia ventricolare a complessi larghi.

Fibrillazione atriale/flutter in portatori di bypass (cioè sindromi di Wolff-Parkinson-White, Lown-Ganong-Levine e da PR corto). Questi pazienti sono a rischio di sviluppare tachiaritmia ventricolare inclusa la fibrillazione ventricolare se viene somministrato verapamil cloridrato.

Spiccata bradicardia (< 50 battiti/min.).

Ipotensione (pressione sistolica < 90 mmHg) (vedere anche paragrafo 4.4).

Associazione con inibitori delle MAO e beta-bloccanti e dopo trattamenti chinidinici.

Assunzione concomitante con ivabradina (vedere il paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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.

I pazienti con insufficienza cardiaca con una frazione di eiezione superiore al 35%, dovrebbero essere compensati prima di iniziare il trattamento con verapamil e dovrebbero essere adeguatamente trattati durante il trattamento.

- **Ipotensione**

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.

- **Inibitori dell'HMG-CoA Reduttasi (Statine)**

Vedere il paragrafo 4.5.

- **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 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 EG.

- **Arresto cardiaco/Blocco atrioventricolare/Bradicardia/Asistolia:** Verapamil cloridrato agisce sui nodi AV e SA e prolunga il tempo di conduzione AV. Usare con cautela in quanto lo sviluppo di un blocco AV di secondo o terzo grado (controindicazioni) o un blocco di branca unifascicolare, bifascicolare o trifascicolare richiede l'interruzione nelle successive dosi di verapamil cloridrato e l'istituzione di una terapia appropriata, se necessario. Verapamil cloridrato agisce sui nodi AV e SA e raramente può provocare blocco AV di secondo o terzo grado, bradicardia e, in casi rari, asistolia. È molto più probabile che ciò si verifichi nei

2

2

pazienti affetti da malattia del nodo del seno (una patologia del nodo SA), che interessa soprattutto i soggetti più anziani. L'asistolia che può verificarsi nei pazienti che hanno assunto verapamil, eccetto quelli che sono affetti da malattia del nodo del seno, è solitamente di breve durata (alcuni secondi o meno), con un ripristino spontaneo del ritmo normale del seno o del nodo AV. Se ciò non si realizza rapidamente, deve essere effettuato immediatamente un trattamento appropriato. Vedere il paragrafo 4.8.

- **Antiaritmici, Beta-bloccanti**

Potenziamento reciproco degli effetti cardiovascolari (blocco AV di grado più elevato, abbassamento di grado più elevato della frequenza cardiaca, induzione di scompenso cardiaco e ipotensione potenziata). Nei soggetti che assumevano timololo in gocce oculari (bloccante beta-adrenergico) associato a verapamil per via orale si è osservata una bradicardia asintomatica (36 battiti al minuto) con "Wandering atrial pacemaker".

- **Digossina**

Se verapamil viene somministrato in concomitanza con digossina, ridurre il dosaggio di digossina. Vedere il paragrafo 4.5.

- **Disordini della trasmissione neuromuscolare**

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).

Popolazioni speciali:

Insufficienza 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 di 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 o altri segni di effetti farmacologici eccessivi.

Insufficienza 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 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.

Le compresse di VERAPAMIL EG contengono lattosio, per cui 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In rare occasioni, incluse quelle in cui pazienti con gravi cardiomiopatie, insufficienza cardiaca congestizia o recente infarto del miocardio sono stati trattati con somministrazioni endovenose di beta-bloccanti adrenergici o disopiramide in associazione a verapamil cloridrato endovena, si sono verificati seri effetti avversi. L'uso concomitante di verapamil cloridrato iniettabile con agenti che deprimono la funzione adrenergica può tradursi in una risposta ipotensiva eccessiva.

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 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).

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

Potenziali interazioni associate con il sistema enzimatico CYP-450		
Farmaco associato	Potenziale effetto su verapamil o sul farmaco associato	Commento
Alfa-bloccanti		

Prazosina	Aumento della C _{max} della prazosina (~40%) senza effetto sulla emivita	Potenziamento dell'effetto ipotensivo.
Terazosina	Aumento dell'AUC (~24%) e della C _{max} (~25%) della terazosina	
Antiaritmici		
Flecainide	Effetto minimo sulla clearance plasmatica della flecainide (<~10%); nessun effetto sulla clearance plasmatica del verapamil	Vedere anche il paragrafo 4.4.
Chinidina	Diminuzione della clearance orale della chinidina (~35%)	Ipotensione. Può verificarsi edema polmonare in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.
Antiasmatici		
Teofillina	Diminuzione della CL orale e sistemica del 20%	La riduzione della clearance risulta maggiormente diminuita nei fumatori (~11%)
Anticoagulanti		
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
Anticonvulsivanti/Antiepilettici		
Carbamazepina	Aumento dell'AUC della carbamazepina (~46%) nei pazienti affetti da epilessia parzialmente refrattaria	Aumentati livelli di carbamazepina. Questo può produrre effetti collaterali carbamazepina dipendenti quali diplopia, mal di testa, atassia o vertigini.
Fenitoina	Diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di verapamil	
Antidepressivi		
Imipramina	Aumento dell'AUC dell'imipramina (~15%)	Non ha effetto sul livello di metabolita attivo desipramina
Antidiabetici		
Gliburide	Aumento della C _{max} (~28%) e dell'AUC (~26%) della gliburide	
Anti-gotta		
Colchicina	Aumento dell'AUC (~2,0 volte) e della C _{max} (~1,3 volte)	Ridurre la dose di colchicina (vedere le informazioni relative alla colchicina).
Antiinfettivi		
Claritromicina	Possibile aumento dei livelli di verapamil	
Eritromicina	Possibile aumento dei livelli di verapamil	
Rifampicina	Diminuzione dell'AUC (~94%), della C _{max} (~97%) e della biodisponibilità orale (~92%) del verapamil	Può ridurre l'effetto ipotensivante del verapamil.
	Nessun cambiamento della farmacocinetica con somministrazione endovenosa di verapamil	
Telitromicina	Possibile aumento dei livelli di verapamil	
Antineoplastici		
Doxorubicina	Aumento dell'AUC della doxorubicina (104%) 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

Barbiturici		
Fenobarbital	Aumento della clearance (~5 volte) del verapamil somministrato per via orale	
Benzodiazepine ed altri ansiolitici		
Buspirone	Aumento dell'AUC e della Cmax del buspirone di ~3,4 volte	
Midazolam	Aumento dell'AUC (~3 volte) e della Cmax (~2 volte) del midazolam	
Beta-bloccanti		
Metoprololo	Aumento dell'AUC (~32,5%) e della Cmax (~41%) del metoprololo nei pazienti con angina	Vedere il paragrafo 4.4.
Propranololo	Aumento dell'AUC (~65%) e della Cmax (~94%) del propranololo nei pazienti con angina	
Glicosidi cardioattivi		
Digitossina	Diminuzione della clearance totale corporea (~27%) e della clearance extrarenale (~29%) della digitossina	
Digossina	Pazienti sani: aumento della Cmax (~44%), aumento della C12h (~53%), aumento della Css (44%) e aumento dell'AUC (50%) della digossina	Ridurre il dosaggio di digossina. Vedere il paragrafo 4.4.
Antagonisti del recettore H2		
Cimetidina	Aumento dell'AUC R- (~25%) e S- (~40%) di verapamil con corrispondente diminuzione della clearance di verapamil R- e S-	La cimetidina riduce la clearance di verapamil dopo somministrazione endovenosa di verapamil.
Immunologici/immunosoppressori		
Ciclosporine	Aumento dell'AUC, Css, Cmax delle ciclosporine circa del 45%	
Everolimus	Everolimus: aumento dell'AUC (~3,5 volte) e aumento della Cmax (~2,3 volte); verapamil: aumento della Ctrough (~2,3 volte)	Possono essere necessari determinazioni della concentrazione e un aggiustamento della dose di everolimus.
Sirolimus	Sirolimus: aumento dell'AUC (~2,2 volte); S-verapamil: aumento dell'AUC (~1,5 volte)	Possono essere necessari determinazioni della concentrazione e un aggiustamento della dose di sirolimus.
Tacrolimus	Possibile aumento dei livelli di tacrolimus	
Agenti Ipolipidemizzanti (Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi o statine)		
Atorvastatina	Possibile aumento dei livelli di atorvastatina, aumento dell'AUC di verapamil di ~43%	Seguono informazioni aggiuntive.
Lovastatina	Possibile aumento dei livelli di lovastatina, aumento dell'AUC (~63%) e della Cmax (~32%) del verapamil	
Simvastatina	Aumento dell'AUC (~2,6 volte) e della Cmax (~4,6 volte) della simvastatina	
Agonisti del recettore della Serotonina		
Almotriptan	Aumento dell'AUC (~20%) e della Cmax (~24%) dell'almotriptan	
Agenti Uricosurici		
Sulfipirazone	Aumento della clearance (~3 volte) e diminuzione della biodisponibilità (~60%) del verapamil dopo somministrazione orale	Può ridurre l'effetto ipotensivante del verapamil.
	Nessun cambiamento della farmacocinetica con somministrazione endovenosa di verapamil	
Altri		
Succo di Pompelmo	Aumento dell'AUC del verapamil R- (~49%) e S- (~37%), aumento della Cmax del verapamil R- (~75%) e S- (~51%)	Evitare la contemporanea assunzione di verapamil e succo di pompelmo.

Erba di San Giovanni (Iperico)	Diminuzione dell'AUC del verapamil R-(~78%) e S-(~80%) con corrispondente riduzione della Cmax	
--------------------------------	--	--

Altre interazioni ed informazioni aggiuntive

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.

Agenti bloccanti neuromuscolari: dati clinici e studi sugli animali suggeriscono che verapamil può potenziare l'azione degli agenti bloccanti neuromuscolari (curaro simili e depolarizzanti). Per questo motivo può essere necessario diminuire la dose di verapamil e/o quella del bloccante neuromuscolare quando i due farmaci vengono assunti in associazione.

Acido Acetilsalicilico: aumento della tendenza al sanguinamento.

Etanolo (alcool): innalzamento dei livelli plasmatici di etanolo.

Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine): il trattamento con gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (cioè 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-CoA 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. Fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina non sono metabolizzate dal CYP3A4 e hanno meno probabilità di interagire con verapamil.

Digitale: l'impiego clinico di 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 una iper o ipodigitalizzazione. Ogni volta che si sospetta una iperdigitalizzazione bisogna ridurre o sospendere temporaneamente la dose di digossina. Dopo la sospensione di VERAPAMIL EG il paziente deve essere riesaminato, per evitare una ipodigitalizzazione.

- **Farmaci anti-ipertensivi, diuretici e vasodilatatori:** 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. 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:** è stata dimostrata un'accresciuta sensibilità agli effetti del litio (neurotossicità) durante la terapia d'associazione con verapamil, senza comunque cambiamento o crescita dei livelli sierici del litio. La terapia orale con verapamil può provocare un abbassamento dei livelli sierici di litio in pazienti che ricevono una terapia orale, stabile e cronica con litio. I soggetti che sono sottoposti ad una terapia associata devono essere monitorati attentamente.

Dabigatran: quando verapamil è stato co-somministrato per via orale con dabigatran etexilato (150 mg), un substrato della P-gp, la Cmax e l'AUC di dabigatran sono aumentati, ma la dimensione di questo cambiamento variava in funzione del tempo di somministrazione e della formulazione di verapamil. La co-somministrazione di verapamil 240 mg a rilascio prolungato, allo stesso tempo, come dabigatran etexilato ha comportato un aumento dell'esposizione a dabigatran (aumento di Cmax di circa il 90% e dell'AUC di circa il 70%). È richiesto un attento monitoraggio clinico quando verapamil è associato con dabigatran etexilato e in particolare nel caso di sanguinamento, soprattutto in pazienti con un danno renale da lieve a moderato.

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 concomitante di verapamil con ivabradina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati e ben controllati in donne gravide. 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 deve essere usato durante la gravidanza solo se strettamente necessario (vedere il paragrafo 5.3).

Allattamento

Il verapamil cloridrato e i suoi metaboliti sono escreti 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). Tuttavia non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti. 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

A causa dell'effetto antipertensivo, dipendente dalla risposta individuale, verapamil può influenzare la capacità di reagire fino al punto di compromettere la capacità di guidare veicoli, di usare macchinari o di lavorare in condizioni pericolose. Ciò si verifica per lo più all'inizio della terapia, quando la dose viene incrementata, quando si cambia trattamento passando da un farmaco diverso a verapamil ed assumendo alcool in concomitanza. Verapamil può aumentare i livelli ematici di alcool e rallentare la sua eliminazione. Pertanto, gli effetti dell'alcool possono essere potenziati.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate di seguito si riferiscono a somministrazioni di verapamil in studi clinici, di sorveglianza post-marketing o in sperimentazioni cliniche di fase IV e sono di seguito elencate per classificazione sistemica organica. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state cefalea, vertigini, disturbi gastrointestinali: nausea, costipazione e dolore addominale così come bradicardia, tachicardia, palpitazioni, ipotensione, vampate, edema periferico e fatica.

Tabella: Reazioni avverse riportate con somministrazione di verapamil in studi clinici e in attività di sorveglianza post-marketing

Classificazione sistemica organica	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, mal di testa		Parestesia, tremore	Disturbi extrapiramidali, paralisi (tetraparesi) ¹ , convulsioni
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Iperkaliemia
Patologie psichiatriche			Sonnolenza	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito	Vertigine
Patologie cardiache	Bradicardia	Palpitazioni, tachicardia		Blocco atrioventricolare (1°,

				2°, 3°), insufficienza cardiaca, arresto sinusale, bradicardia sinusale, asistolia
Patologie vascolari	Vampate, ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	Costipazione, nausea	Dolore addominale	Vomito	Disagio addominale, iperplasia gengivale, ileo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi	Angioedema, Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, alopecia, rash cutaneo, prurito, porpora, rash maculopapulare, orticaria
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo				Artralgia, debolezza muscolare, mialgia
Patologie renali ed urinarie				Insufficienza renale
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella				Disfunzione erettile, galattorrea, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Affaticamento		
Esami diagnostici				Innalzamento dei livelli di prolattina, innalzamento degli enzimi epatici
Patologie endocrine				Tolleranza al glucosio alterata

¹ 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. Vedere il paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione".

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.

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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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.

Trattamento

Il trattamento del sovradosaggio deve essere di sostegno e individualizzato. La stimolazione beta-adrenergica e/o la somministrazione parenterale di soluzioni di calcio (cloruro di calcio) e l'irrigazione intestinale possono 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 l'uso di una stimolazione beta adrenergica (cioè isoproterenolo cloridrato), altri agenti vasopressori o la rianimazione cardiopolmonare.

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.

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

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

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.

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 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 EG, 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.

In VERAPAMIL EG 120 mg Compresse a rilascio modificato, 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 12a ora dopo la somministrazione del

farmaco.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Verapamil cloridrato è una miscela racemica costituita da porzioni uguali di enantiomero R ed enantiomero S. Verapamil è ampiamente metabolizzato. Norverapamil è uno dei 12 metaboliti identificati nelle urine, ha un'attività farmacologica che va dal 10% al 20% di quella di verapamil, e rappresenta il 6% del farmaco escreto. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state di norverapamil e verapamil sono simili. Lo steady-state dopo somministrazione multipla, una volta al giorno, viene raggiunto dopo 3-4 giorni.

Assorbimento

Circa il 92% di verapamil è rapidamente assorbito dal piccolo intestino dopo somministrazione orale. La disponibilità sistemica media del composto immodificato dopo una singola dose di verapamil a rilascio immediato è 23% e quella di verapamil a rilascio prolungato è circa il 32% a causa di un ampio metabolismo epatico di primo passaggio. La biodisponibilità è circa 2 volte superiore con la somministrazione ripetuta. Il picco dei livelli plasmatici di verapamil sono raggiunti da 1 a 2 ore dopo la somministrazione a rilascio immediato. Il picco di concentrazione plasmatico di norverapamil è raggiunto circa da 1 a 5 ore dopo somministrazione a rilascio immediato o a rilascio prolungato, rispettivamente. La presenza di cibo non ha effetti sulla biodisponibilità di verapamil.

Distribuzione

Verapamil è ampiamente distribuito in tutti i tessuti del corpo, il volume di distribuzione varia da 1,8 a 6,8 L/kg in soggetti sani. Il legame alle proteine plasmatiche è approssimativamente del 90%.

Biotrasformazione

Verapamil è ampiamente metabolizzato. Studi metabolici in vitro indicano che verapamil viene metabolizzato dal citocromo P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C18. In uomini sani, verapamil cloridrato somministrato per via orale viene ampiamente metabolizzato nel fegato, con la formazione di 12 metaboliti identificati, molti dei quali presenti solo in tracce. I principali metaboliti sono stati identificati come vari prodotti del verapamil N- e O-dealchilati. Di questi metaboliti, solo norverapamil ha un effetto farmacologico apprezzabile (circa il 20% di quella del composto originario), che è stato osservato in uno studio con cani.

Eliminazione

In seguito all'infusione endovenosa, verapamil viene eliminato in modo bi-esponenziale, con una prima fase di distribuzione rapida (emivita di circa 4 minuti) ed una finale e più lenta fase di eliminazione (emivita da 2 a 5 ore). Circa il 50% della dose viene eliminata entro 24 ore, mentre il 70% entro 5 giorni. Fino al 16% della dose viene escreta nelle feci. Il 3-4% di farmaco è stato trovato immodificato nelle urine dopo 48 ore. La clearance totale di verapamil è quasi pari al flusso sanguigno epatico, circa 1 L/h/kg (range: 0,7-1,3 L/h/kg).

Popolazione pediatrica

Sono disponibili informazioni limitate sulla farmacocinetica nella popolazione pediatrica. Dopo somministrazione per via endovenosa, l'emivita media di verapamil è stata di 9,17 ore e la clearance media è stata di 30 L/h, mentre per un adulto di 70 kg è di circa 70 L/h. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sembrano essere un po' più basse nella popolazione pediatrica dopo somministrazione orale rispetto a quelle osservate negli adulti.

Anziani

L'età può influenzare la farmacocinetica di verapamil dato a pazienti ipertesi. L'emivita di eliminazione può essere prolungata negli anziani. L'effetto anti-ipertensivo di verapamil è stato riscontrato non essere correlato all'età.

Insufficienza renale

La compromissione della funzionalità renale non ha effetto sulla farmacocinetica di verapamil, come dimostrato in studi comparativi condotti su pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale e su soggetti sani (vedere paragrafo 4.4). Verapamil e norverapamil non sono significativamente eliminati tramite l'emodialisi.

Insufficienza epatica

L'emivita di verapamil è prolungata in pazienti con compromissione della funzionalità epatica a causa della bassa clearance orale e del maggior volume di distribuzione.

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. (DL₅₀ 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, nè segni di tossicità locale o sistemica. Il verapamil non determina effetti nocivi sugli animali gravidi, nè influenza negativamente la gestazione, lo sviluppo embrio-fetale e il ciclo riproduttivo.

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 disponibili dati adeguati e ben controllati in donne gravide.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- **VERAPAMIL EG 120 mg**

Sodio alginato, povidone, lattosio, magnesio stearato, Opadry Arancio (talco, titanio diossido, polivinilalcol, Peg 3350, Ossidi di ferro e lacche)

- **VERAPAMIL EG 240 mg**

Sodio alginato, povidone, lattosio, magnesio stearato, Opadry Verde (talco, titanio diossido, polivinilalcol, Peg 3350, Ossidi di ferro e lacche).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

VERAPAMIL EG 120 mg compresse a rilascio modificato

Scatola da 30 compresse a rilascio modificato

VERAPAMIL EG 240 mg compresse a rilascio modificato

Scatola da 30 compresse a rilascio modificato

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. - Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

11

11

VERAPAMIL EG 120 mg compresse a rilascio modificato: AIC n. 032100024
VERAPAMIL EG 240 mg compresse a rilascio modificato: AIC n. 032100036

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26/09/2000 – 26/09/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco