

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Isoptin 5 mg/2 ml *soluzione iniettabile per uso endovenoso*

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

- principio attivo: verapamil cloridrato 5,0 mg;
- eccipiente con effetti noti: sodio (17 mg sotto forma di sodio cloruro).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Insufficienza coronarica acuta (sindrome anginosa) e insufficienza coronarica cronica.
Tachicardia parossistica, tachiaritmia ed extrasistolia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti con più di 14 anni di età

Per la terapia acuta di attacchi stenocardici o di disturbi tachicardici del ritmo si iniettano lentamente per via endovenosa 5-10 mg (1-2 fiale) se necessario ripetute 2-3 volte al giorno, tenendo il paziente sotto stretto controllo medico.

L'effetto terapeutico inizia entro pochi minuti, spesso già durante il bolo endovenoso.

Si può passare alla terapia di mantenimento per via infusionale od orale, secondo la gravità del caso.

Popolazione pediatrica

Bambini fino a 14 anni di età

Per interrompere prontamente le tachicardie parossistiche sopraventricolari e le extrasistolie, si iniettano lentamente per via endovenosa, a seconda dell'età e dell'effetto ottenuto, le seguenti dosi:

- ai neonati 0,75-1 mg (0,3-0,4 ml);
- ai lattanti 0,75-2 mg (0,3-0,8 ml);
- ai bambini da 1 a 5 anni 2-3 mg (0,8-1,2 ml);
- da 6 a 14 anni 2,5-5 mg (1,0-2,0 ml).

In caso di necessità queste dosi possono essere ripetute dopo 2-5 minuti.

L'iniezione deve essere eseguita sotto controllo elettrocardiografico (vedere paragrafo 4.4 – *Popolazione pediatrica*).

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Verapamil cloridrato deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa lenta per almeno un periodo di due minuti di tempo sotto un continuo monitoraggio elettrocardiografico e della pressione arteriosa.

I farmaci ad uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e scolorimento prima della somministrazione, ogni qualvolta la soluzione ed il contenitore lo consentono (vedere paragrafi 6.2 e 6.6).

Usare solo se la soluzione è limpida e il sigillo del falcone è intatto

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.
- 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), blocco AV di II-III grado (eccetto in pazienti con pacemaker artificiale funzionante).
- Insufficienza cardiaca manifesta (in caso di esistenza di una insufficienza cardiaca, è necessario un compenso con glucosidi cardioattivi, prima del trattamento con Isoptin 5 mg/2 ml *soluzione iniettabile per uso endovenoso*).
- Ipotensione (pressione sistolica < 90 mm di Hg. Sono esclusi gli stati ipotensivi secondari ad una diminuzione critica della gittata sistolica dovuta a tachicardia) (vedere anche paragrafo 4.4).
- Bradicardia marcata (< 50 battiti/min).
- 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).
- 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.
- Tachicardia ventricolare a complessi larghi: il trattamento endovenoso con verapamil di pazienti affetti da grave tachicardia ventricolare (QRS > 0,12 secondi) può provocare un marcato deterioramento emodinamico e fibrillazione ventricolare. Un'adeguata diagnosi prima della terapia ed una differenziazione dalla tachicardia sopraventricolare grave è obbligatoria in sede di pronto soccorso.
- Associazione con inibitori delle MAO e beta-bloccanti e dopo trattamenti chinidinici.
- Pazienti trattati per via endovenosa con farmaci bloccanti beta-adrenergici (ad esempio propranololo). Verapamil per via endovenosa e farmaci bloccanti beta-adrenergici per via endovenosa non devono essere somministrati in stretta vicinanza l'uno all'altro (nel giro di poche ore) dal momento che entrambi possono avere un effetto depressivo sulla contrattilità miocardica e sulla conduzione AV.
- Somministrazione concomitante con ivabradina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La dose singola di verapamil deve essere somministrata tramite infusione endovenosa lenta, di almeno due minuti, sottoponendo il paziente ad un esame elettrocardiografico continuo ed al controllo della pressione sanguigna.

Significativi danni epatici o renali non incrementano gli effetti di una singola dose endovenosa di verapamil, ma possono prolungare la sua durata.

Dosi ripetute possono dare in alcuni pazienti un accumulo e quindi un eccessivo effetto farmacologico che si può escludere monitorando la pressione arteriosa e l'intervallo PR.

In una piccola percentuale di pazienti trattati con verapamil si sono registrati effetti avversi molto gravi in grado di porre il paziente a rischio di vita (rapido incremento del ritmo ventricolare fino a flutter o fibrillazione atriale in portatori di bypass, con ritmo ectopico, marcata ipotensione o estrema bradicardia/asistolia).

Arresto Cardiaco/Blocco atrioventricolare/Bradicardia/Asistolia

Verapamil agisce sui nodi AV e SA e prolunga il tempo di conduzione AV.

Usare con cautela, dato che lo sviluppo di un blocco AV di secondo o terzo grado (controindicazione) oppure di un blocco di branca unifascicolare, bifascicolare o trifascicolare richiede una sospensione della dose successiva o la sospensione del trattamento con verapamil seguito, se necessario, da un' appropriata terapia.

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 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 paragrafo 4.8.

Antiarritmici/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 al verapamil per via orale, invece, 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 paragrafo 4.5.

Insufficienza cardiaca

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

La somministrazione endovenosa di verapamil spesso causa un abbassamento della pressione sanguigna al di sotto dei livelli base, di solito transitorio ed asintomatico, che può dare origine a vertigini.

Inibitori dell'HMG-CoA Reduttasi (Statine)

Vedere paragrafo 4.5.

Disordini nella trasmissione neuromuscolare

Verapamil deve essere usato con cautela in presenza di malattie che interessano la trasmissione neuromuscolare (miastenia grave, sindrome di Lambert-Eaton, avanzata distrofia muscolare di Duchenne).

Popolazioni speciali

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.

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.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi controllati specifici su pazienti in età pediatrica. Di conseguenza è necessario prestare la massima cautela nella somministrazione di verapamil ai soggetti di questa età.

Terapie antiaritmiche concomitanti

Digitale

La somministrazione endovenosa di verapamil cloridrato è stata associata all'uso simultaneo di preparazioni a base di digitale. Agendo entrambi i farmaci sul nodo AV rallentando la conduzione, i pazienti devono essere tenuti sotto controllo per il rischio di un blocco AV o di un'eccessiva bradicardia.

Chinidina

Somministrazioni endovenose di verapamil sono state utilizzate in un ristretto numero di pazienti che assumevano chinidina per via orale. Alcuni casi di ipotensione sono stati segnalati in pazienti che hanno assunto chinidina per via orale e verapamil cloridrato per via endovenosa. Quindi è necessaria cautela nell'utilizzo concomitante dei due farmaci.

Farmaci bloccanti beta-adrenergici

Somministrazioni endovenose di verapamil sono state utilizzate in pazienti che assumevano beta-bloccanti per via orale. Poiché entrambi i farmaci possono influenzare la contrattilità del miocardio o deprimere la conduzione AV, deve essere presa in considerazione la possibilità di eventuali interazioni dannose. L'uso concomitante del verapamil e dei beta-bloccanti somministrati per via endovenosa però, ha prodotto seri effetti avversi (vedere paragrafo 4.3), specialmente nei pazienti affetti da gravi cardiomiopatie, insufficienza cardiaca congestizia o recente infarto del miocardio.

Disopiramide

Fino a quando non verranno acquisiti dati sulle possibili interazioni tra verapamil e disopiramide, quest'ultima non deve essere somministrata nelle 48 ore precedenti o 24 ore successive alla somministrazione di verapamil.

Flecainide

Uno studio condotto su volontari sani ha evidenziato come l'associazione tra la flecainide ed il verapamil può avere effetti additivi riducendo la contrattilità del miocardio e prolungando sia la conduzione AV che la ripolarizzazione.

Informazioni su alcuni eccipienti

Isoptin 5 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso contiene 34 mg di sodio per dose (2 fiale) equivalente a 1,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 iniettabile, 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		
Farmaco associato	Potenziale effetto su verapamil o sul farmaco associato	Commento
<i>Alfa-bloccanti</i>		
Prazosina	Aumento della C_{max} della prazosina (~40%) senza effetto sull'emivita.	Potenziamento dell'effetto ipotensivo.
Terazosina	Aumento dell'AUC (~24%) e della C_{max} (~25%) della terazosina.	
<i>Antiarritmici</i>		
Flecainide	Effetto minimo sulla clearance plasmatica della flecainide (<~10%); nessun effetto sulla clearance plasmatica del verapamil.	Vedere paragrafo 4.4.
Chinidina	Diminuzione della clearance orale della chinidina (~35%).	Ipotensione. Può verificarsi edema polmonare in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.
<i>Antiasmatici</i>		
Teofillina	Diminuzione della clearance orale e sistemica del 20%.	La riduzione della clearance risulta maggiormente diminuita nei fumatori (~11%).
<i>Anticoagulanti</i>		
Dabigatran etexilato	Aumento della C_{max} e dell'AUC di dabigatran.	L'aumento della C_{max} e dell'AUC variano in funzione del momento di somministrazione e del tipo di formulazione orale di verapamil. Vedere "Altre interazioni ed informazioni aggiuntive" riportate di seguito alla presente tabella.
<i>Altre terapie cardiache</i>		
Ivabradina	L'uso concomitante di ivabradina è controindicato a causa dell'aumento dell'effetto del verapamil sulla riduzione del ritmo cardiaco. 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.	Vedere paragrafo 4.3.
<i>Anticonvulsivanti/Antiepilettici</i>		
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. Nessun cambiamento della farmacocinetica con somministrazione endovenosa di verapamil.	Può ridurre l'effetto ipotensivante del 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. Nessun cambiamento significativo della farmacocinetica della doxorubicina a seguito della somministrazione endovenosa di verapamil.	In pazienti con cancro ai polmoni a piccole cellule. 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 C _{max} del buspirone di ~3,4 volte.	
Midazolam	Aumento dell'AUC (~3 volte) e della C _{max} (~2 volte) del midazolam.	
Beta-bloccanti		
Metoprololo	Aumento dell'AUC (~32,5%) e della C _{max} (~41%) del metoprololo nei pazienti con angina.	Vedere paragrafo 4.4.
Propranololo	Aumento dell'AUC (~65%) e della C _{max} (~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 C _{max} (~44%), aumento della C _{12h} (~53%), aumento della C _{ss} (~44%) e aumento dell'AUC (~50%)	Ridurre il dosaggio di digossina. Vedere paragrafo 4.4.

	della digossina.	
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, C _{ss} , C _{max} delle ciclosporine circa del 45%.	
Everolimus	Everolimus: aumento dell'AUC (~3,5 volte) e aumento della C _{max} (~2,3 volte); verapamil: aumento della C _{trough} (~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 ipolipemizzanti (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 C _{max} (~32%) del verapamil.	
Simvastatina	Aumento dell'AUC (~2,6 volte) e della C _{max} (~4,6 volte) della simvastatina.	
Agonisti del recettore della serotonina		
Almotriptan	Aumento dell'AUC (~20%) e della C _{max} (~24%) dell'almotriptan.	
Agenti uricosurici		
Sulfipirazone	Aumento della clearance (~3 volte) e diminuzione della biodisponibilità (~60%) del verapamil dopo somministrazione orale. Nessun cambiamento della farmacocinetica con somministrazione endovenosa di verapamil.	Può ridurre l'effetto ipotensivante del verapamil.
Altri		
Succo di pompelmo	Aumento dell'AUC del verapamil R-(~49%) e S-(~37%), aumento della C _{max} 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 C _{max} .	

Altre interazioni ed informazioni aggiuntive

Farmaci 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 farmaci con un elevato grado di legame alle proteine plasmatiche.

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 metabolizzati dal CYP3A4 e hanno meno probabilità di interagire con verapamil.

Antipertensivi, diuretici, vasodilatatori: potenziamento dell'effetto ipotensivo.

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. L'assunzione di verapamil tuttavia, ha comportato un abbassamento dei livelli sierici di litio in quei pazienti che effettuavano una terapia cronica a base di litio assunto per via orale. I soggetti che sono sottoposti ad una terapia associata devono essere monitorati attentamente.

Anestetici inalatori: quando gli anestetici inalatori ed i calcio antagonisti, come il verapamil iniettabile, vengono usati in associazione, il loro dosaggio deve essere accuratamente valutato per evitare un'eccessiva depressione cardiovascolare.

Dabigatran: è richiesto un attento controllo clinico quando verapamil è co-somministrato con dabigatran etexilato (substrato del trasportatore d'efflusso P-gp), in particolare in caso di sanguinamento o anemia e con maggiore attenzione nel caso di pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Quando verapamil per via orale è stato co-somministrato con dabigatran etexilato (150 mg), un substrato P-gp, si è osservato un aumento dei livelli plasmatici di dabigatran (C_{max} e l'AUC) ma le dimensioni di questo cambiamento variavano in funzione del tempo di somministrazione e della formulazione di verapamil.

La somministrazione contemporanea di verapamil 240 mg a rilascio prolungato con dabigatran etexilato ha determinato un aumento dell'esposizione a dabigatran (aumento della C_{max} di circa il 90 % e dell'AUC di circa il 70 %).

Quando verapamil 120 mg a rilascio immediato viene somministrato un'ora prima di una dose singola di dabigatran etexilato si ha un aumento della C_{max} e dell'AUC di dabigatran di circa il 180 % e circa il 150 % rispettivamente. Diversamente, non è stata osservata un'interazione significativa quando verapamil a rilascio immediato è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C_{max} di circa il 10 % e dell'AUC di circa il 20 %), ciò è spiegato dall'assorbimento completo di dabigatran dopo 2 ore.

Nei pazienti con compromissione renale moderata, trattati con verapamil e dabigatran etexilato contemporaneamente, deve essere valutata una riduzione della dose di dabigatran.

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.

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.

Poichè 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 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. Non sono invece attualmente disponibili dati clinici relativi alla somministrazione di verapamil per via endovenosa o per infusione durante l'allattamento. 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 $< 1/100$); 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).

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	Rara	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, cefalea.		Parestesia, tremore, sonnolenza.	Disturbo extrapiramidale, paralisi (tetraparesi) ¹ , convulsioni.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Iperkaliemia, tolleranza al glucosio alterata.
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnitus	Vertigine

Patologie cardiache	Bradycardia	Palpitazioni, tachicardia.		Blocco atrioventricolare (1°, 2°, 3°), insufficienza cardiaca, arresto sinusale, bradicardia sinusale; asistolia.
Patologie vascolari	Vampate di calore, ipotensione.			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Broncospasmo, dispnea.
Patologie gastrointestinali	Costipazione, nausea.	Dolore addominale.	Vomito	Fastidio addominale, iperplasia gengivale, ileo.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi	Angioedema, Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, alopecia, eruzione cutanea, prurito, porpora, eruzione maculo-papulare, 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				Livelli di prolattina aumentati, enzimi epatici aumentati.

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 paragrafo 4.5.

Isoptin 5 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso iniettato per via endovenosa può, in rari casi, indurre un marcato ritardo della conduzione atrio-ventricolare che può giungere, in rarissimi casi, fino al blocco totale con asistolia ventricolare.

Qualora il ritmo non torni spontaneamente alla norma entro pochi secondi, si devono impiegare le contromisure indicate nell'apposito paragrafo.

Con la terapia antiaritmica per via endovenosa non si può escludere il pericolo di una fibrillazione ventricolare. Qualora si presentasse questa complicazione dopo somministrazione di *Isoptin 5 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso* si dovrà ricorrere a quanto previsto nell'apposito paragrafo.

Nei casi di marcata bradicardia, *Isoptin 5 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso* dovrebbe essere somministrato per via endovenosa nei casi di effettiva necessità e sotto controllo elettrocardiografico.

Si è osservato che in pazienti con valori pressori arteriosi elevati la somministrazione endovenosa di *Isoptin 5 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso* induceva una significativa caduta pressoria, per altro di breve durata. Per tale motivo in pazienti con ipotensione arteriosa si consiglia di usare *Isoptin 5 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso* solo in casi di effettiva necessità.

In presenza di insufficienza cardiaca, è necessario ottenere un compenso con glucosidi cardioattivi, prima del trattamento con *Isoptin 5 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso*.

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 di grado elevato fino a blocco AV e arresto sinusale, iperglicemia, acidosi metabolica e stupore. In seguito ad overdose si sono verificati decessi.

Trattamento

Il trattamento del sovradosaggio deve essere di sostegno e individuale. La stimolazione beta-adrenergica e/o la somministrazione parenterale di soluzioni di calcio (cloruro di calcio) 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.

Verapamil non può essere rimosso tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: calcioantagonisti selettivi con effetto cardiaco diretto-Derivati fenilalchilaminici.

Codice ATC: C08DA01

Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici

Il verapamil inibisce l'influsso degli ioni calcio (e possibilmente degli ioni sodio) attraverso i suoi canali lenti sia nelle cellule di conduzione che contrattili del miocardio che delle cellule muscolari lisce dei vasi. L'effetto antiaritmico del verapamil sembra essere dovuto al suo effetto sui canali lenti delle cellule del sistema di conduzione cardiaco.

L'attività elettrica attraverso i nodi senoatriali (SA) e atrioventricolari (AV) dipende, in misura significativa, dal flusso di ioni calcio attraverso i canali lenti. Inibendo questo flusso, il verapamil rallenta la conduzione AV e prolunga il periodo refrattario effettivo all'interno del nodo AV in maniera frequenza-correlata. Questo effetto risulta in una riduzione della velocità ventricolare in pazienti con flutter atriale e/o fibrillazione atriale e una risposta ventricolare rapida. Interrompendo il rientro del

nodo AV, verapamil può ripristinare il normale ritmo sinusale nei pazienti con tachicardie parossistiche sopraventricolari (PSVT) tra cui la sindrome di Wolff-Parkinson-White (W-P-W).
Verapamil non ha effetto sulla conduzione sulle fibre dei tratti accessori.

Efficacia e sicurezza clinica

Verapamil non altera il normale potenziale d'azione atriale o il tempo di conduzione intraventricolare, ma diminuisce l'ampiezza e la velocità di depolarizzazione e di conduzione nelle fibre atriali depresse.

Il verapamil non induce spasmo arteriolare periferico e non altera i livelli sierici totali del calcio.

Il verapamil riduce il post carico e la contrattilità del miocardio. Nella maggior parte dei pazienti, inclusi quelli affetti da patologie cardiache organiche, l'azione inotropica negativa del verapamil è contrastata dalla riduzione del post carico e l'indice cardiaco di solito non è ridotto, ma in pazienti affetti da disfunzione cardiaca da mediamente grave a grave (pressione polmonare superiore a 20 mmHg, frazione di eiezione inferiore al 30%) può verificarsi un peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca. Il picco dell'effetto terapeutico si verifica da tre a cinque minuti dopo l'immissione in bolo di verapamil.

L'uso comune di una dose endovenosa da 5 a 10 mg di verapamil produce una breve e di solito asintomatica riduzione della contrattilità, delle resistenze vascolari e della pressione arteriosa sistemica; la pressione di riempimento del ventricolo sinistro aumenta lievemente.

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.

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 e da rientro. Durante la terapia con *Isoptin 5 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso*, 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

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.

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 somministrata viene eliminata per via renale entro 24 ore, mentre il 70% entro 5 giorni. Fino al 16% della dose viene escreta nelle feci.

Circa il 3-4% del farmaco escreto per via renale è escreto immodificato.

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.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili, sodio cloruro, acido cloridrico.

6.2 Incompatibilità

Isoptin 5 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso non deve essere impiegato in soluzioni alcaline (per esempio bicarbonato) in quanto il principio attivo potrebbe precipitare.

Dovrebbe essere evitata la miscelazione della formulazione endovenosa di verapamil cloridrato con l'albumina, amfotericina B, cloridrato di idralazina o trimetoprim e sulfometossazolo.

Verapamil cloridrato precipita in qualsiasi soluzione con un valore di pH superiore a 6.0.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 5 fiale da 5 mg/2 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

La quantità di soluzione non utilizzata deve essere eliminata subito dopo l'utilizzo di qualsiasi porzione del contenuto.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Italia S.r.l.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Isoptin 5 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso: A.I.C.: n. 020609071

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11.12.1973

Data del rinnovo autorizzazione più recente: 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Isoptin 40 mg *Compresse rivestite*
Isoptin 80 mg *Compresse rivestite con film*
Isoptin 120 mg *Compresse a rilascio prolungato*
Isoptin 180 mg *Compresse a rilascio prolungato*
Isoptin 240 mg *Compresse a rilascio prolungato*

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Isoptin 40 mg *Compresse rivestite*

Una compressa rivestita contiene:

- principio attivo: verapamil cloridrato 40,0 mg;
- eccipienti con effetti noti: lattosio, saccarosio.

Isoptin 80 mg *Compresse rivestite con film*

Una compressa rivestita con film contiene:

- principio attivo: verapamil cloridrato 80,0 mg.

Isoptin 120 mg *Compresse a rilascio prolungato*

Una compressa a rilascio prolungato contiene:

- principio attivo: verapamil cloridrato 120,0 mg;
- eccipienti con effetti noti: sodio.

Isoptin 180 mg *Compresse a rilascio prolungato*

Una compressa a rilascio prolungato contiene:

- principio attivo: verapamil cloridrato 180,0 mg;
- eccipienti con effetti noti: sodio.

Isoptin 240 mg *Compresse a rilascio prolungato*

Una compressa a rilascio prolungato contiene:

- principio attivo: verapamil cloridrato 240,0 mg;
- eccipienti con effetti noti: sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite
Compresse rivestite con film
Compresse a rilascio prolungato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Isoptin 40 mg *Compresse rivestite* e Isoptin 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.

Isoptin 120 mg e 180 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.

Isoptin 240 mg Compresse a rilascio prolungato

Trattamento dell'ipertensione arteriosa di grado lieve o moderato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Isoptin 40 mg Compresse rivestite

Adulti: 1-2 compresse rivestite 3 volte al giorno.

Ragazzi: 1-3 compresse rivestite 2-3 volte al giorno.

Isoptin 80 mg Compresse rivestite con film

Isoptin 80 mg *Compresse rivestite con film* può essere utilizzato con una posologia compresa tra 40 e 80 mg 3 volte al giorno; le compresse sono divisibili.

Adulti: 1 compressa 3 volte al giorno, preferibilmente durante i pasti.

Nelle tachiaritmie recidivanti, per mantenere una frequenza ventricolare normale, Isoptin 80 mg *Compresse rivestite con film* può essere somministrato anche ad intervalli più brevi (1 compressa ogni 3-4 ore).

Ragazzi: 1 compressa 2-3 volte al giorno.

Isoptin 120 mg Compresse a rilascio prolungato

Isoptin 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).

Isoptin 180 mg Compresse a rilascio prolungato

Isoptin 180 mg *Compresse a rilascio prolungato* è particolarmente indicato per la terapia a lungo termine in pazienti che necessitano di dosaggio pari o superiore a 360 mg/giorno.

Nell'insufficienza coronarica di media gravità è generalmente sufficiente somministrare 1 compressa alla mattina e 1 alla sera (360 mg/giorno).

Isoptin 240 mg Compresse a rilascio prolungato

La dose di Isoptin 240 mg *Compresse a rilascio prolungato* deve essere adattata al singolo paziente mediante titolazione ed il farmaco deve essere somministrato con il cibo. La dose giornaliera abituale di Isoptin 240 mg *Compresse a rilascio prolungato*, 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 a 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 Isoptin 240 mg *Compresse a rilascio prolungato* 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.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse vanno deglutite intere con un bicchiere d'acqua, preferibilmente durante o poco dopo i pasti.

.Non devono essere succhiate o masticate.

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 della 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-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 mm di Hg) (vedere anche paragrafo 4.4).
- Associazione con inibitori delle MAO e beta-bloccanti e dopo trattamenti chinidnici.
- Assunzione concomitante di 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.

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 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 Isoptin.

Arresto cardiaco/Blocco atrioventricolare/Bradycardia/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 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 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 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.

Popolazione pediatrica

Non è stata accertata la sicurezza e l'efficacia di Isoptin 240 mg *Compresse a rilascio prolungato* in soggetti di età inferiore a 18 anni.

Informazioni su alcuni eccipienti

Isoptin 40 mg *Compresse rivestite* contiene **lattosio**. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Isoptin 40 mg *Compresse rivestite* contiene **saccarosio**. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Isoptin 120 mg *Compresse a rilascio prolungato* contiene 37,14 mg di **sodio** (2 compresse) equivalente a 1,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Isoptin 180 mg *Compresse a rilascio prolungato* contiene 27,85 mg di **sodio** per compressa equivalente a 1,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto

Isoptin 240 mg *Compresse a rilascio prolungato* contiene 37,14 mg di **sodio** per compressa equivalente a 1,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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:

Farmaco associato	Potenziale effetto su verapamil o sul farmaco associato	Commento
<i>Alfa-bloccanti</i>		
Prazosina	Aumento della C_{max} della prazosina (~40%) senza effetto sull'emivita.	Potenziamento dell'effetto ipotensivo.
Terazosina	Aumento dell'AUC (~24%) e della C_{max} (~25%) della terazosina.	
<i>Antiaritmici</i>		
Flecainide	Effetto minimo sulla clearance plasmatica della flecainide (<~10%); nessun effetto sulla clearance plasmatica del verapamil.	Vedere anche 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 clearance orale e sistemica del 20%.	La riduzione della clearance risulta maggiormente diminuita nei fumatori (~11%).
Anticoagulanti		
Dabigatran etexilato	Aumento della C_{max} e dell'AUC di dabigatran.	L'aumento della C_{max} e dell'AUC variano in funzione del momento di somministrazione e del tipo di formulazione orale di verapamil. Vedere "Altre interazioni ed informazioni aggiuntive" riportate di seguito alla presente tabella.
Altre terapie cardiache		
Ivabradina	L'uso concomitante di ivabradina è controindicato a causa dell'aumento dell'effetto del verapamil sulla riduzione del ritmo cardiaco. 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.	Vedere paragrafo 4.3.
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 C _{max} del buspirone di ~3,4 volte.	
Midazolam	Aumento dell'AUC (~3 volte) e della C _{max} (~2 volte) del midazolam.	
Beta-bloccanti		
Metoprololo	Aumento dell'AUC (~32,5%) e della C _{max} (~41%) del metoprololo nei pazienti con angina.	Vedere paragrafo 4.4.
Propranololo	Aumento dell'AUC (~65%) e della C _{max} (~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 C _{max} (~44%), aumento della C _{12h} (~53%), aumento della C _{ss} (44%) e aumento dell'AUC (50%) della digossina.	Ridurre il dosaggio di digossina. Vedere 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, C _{ss} , C _{max} delle ciclosporine circa del 45%.	
Everolimus	Everolimus: aumento dell'AUC (~3,5 volte) e aumento della C _{max} (~2,3 volte); verapamil: aumento della C _{trough} (~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 ipolipemizzanti (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 C _{max} (~32%) del verapamil.	
Simvastatina	Aumento dell'AUC (~2,6 volte) e della C _{max} (~4,6 volte) della simvastatina.	
Agonisti del recettore della serotonina		
Almotriptan	Aumento dell'AUC (~20%) e della C _{max} (~24%) dell'almotriptan.	
Agenti uricosurici		
Sulfipirazione	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 C _{max} 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 C _{max} .	

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 (alcol): 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 metabolizzati 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 nel siero del 50-75% durante la prima settimana di terapia, il che può

provocare una tossicità digitalica. Le dosi di mantenimento di digitale devono essere ridotte quando si somministra 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 Isoptin 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: è richiesto un attento controllo clinico quando verapamil è co-somministrato con dabigatran etexilato (substrato del trasportatore d'efflusso P-gp), in particolare in caso di sanguinamento o anemia e con maggiore attenzione nel caso di pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Quando verapamil per via orale è stato co-somministrato con dabigatran etexilato (150 mg), un substrato P-gp, si è osservato un aumento dei livelli plasmatici di dabigatran (C_{max} e l'AUC) ma le dimensioni di questo cambiamento variavano in funzione del tempo di somministrazione e della formulazione di verapamil.

La somministrazione contemporanea di verapamil 240 mg a rilascio prolungato con dabigatran etexilato ha determinato un aumento dell'esposizione a dabigatran (aumento della C_{max} di circa il 90 % e dell'AUC di circa il 70 %).

Quando verapamil 120 mg a rilascio immediato viene somministrato un'ora prima di una dose singola di dabigatran etexilato si ha un aumento della C_{max} e dell'AUC di dabigatran di circa il 180 % e circa il 150 % rispettivamente. Diversamente, non è stata osservata un'interazione significativa quando verapamil a rilascio immediato è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C_{max} di circa il 10 % e dell'AUC di circa il 20 %), ciò è spiegato dall'assorbimento completo di dabigatran dopo 2 ore.

Nei pazienti con compromissione renale moderata, trattati con verapamil e dabigatran etexilato contemporaneamente, deve essere valutata una riduzione della dose di dabigatran.

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.

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 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 $< 1/100$); 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).

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	Rara	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, cefalea		Parestesia, tremore, sonnolenza.	Disturbo extrapiramidale, paralisi (tetraparesi) ¹ , convulsioni.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Iperkaliemia, tolleranza al glucosio alterata.
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnitus	Vertigine
Patologie cardiache	Bradicardia	Palpitazioni,		Blocco atrioventricolare

		tachicardia.		(1°, 2°, 3°), insufficienza cardiaca, arresto sinusale, bradicardia sinusale, asistolia.
Patologie vascolari	Vampate di calore, Ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Broncospasmo, dispnea.
Patologie gastrointestinali	Costipazione, nausea.	Dolore addominale.	Vomito	Fastidio addominale, iperplasia gengivale, ileo.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi	Angioedema, Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, alopecia, eruzione cutanea, prurito, porpora, eruzione maculopapulosa, 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				Livelli di prolattina aumentati, enzimi epatici aumentati.

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 paragrafo 4.5.

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 <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.

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 Isoptin, 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 Isoptin 120 mg e 180 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^a 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, 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.

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.

Per quanto riguarda la tossicità riproduttiva, gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Isoptin 40 mg Compresse rivestite

Amido di mais, amido di patata, calcio carbonato, cera montana glicolata, acacia, **lattosio monoidrato**, magnesio stearato, povidone, **saccarosio**, silice colloidale anidra, carmellosa sodica, talco, titanio diossido E171, ossido di ferro giallo.

Isoptin 80 mg Compresse rivestite con film

Calcio fosfato bibasico diidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico, ipromellosa, macrogol 6000, magnesio stearato, silice colloidale anidra, sodio laurilsolfato, talco, titanio diossido E171.

Isoptin 120 mg Compresse a rilascio prolungato

Cellulosa microcristallina, magnesio stearato, ipromellosa, talco, titanio diossido E171, macrogol 400 e macrogol 6000, povidone K30, sodio alginato, cera montana glicolata.

Isoptin 180 mg Compresse a rilascio prolungato

Cellulosa microcristallina, colorante E 172, cera montana glicolata, ipromellosa, magnesio stearato, macrogol 400, macrogol 6000, povidone, sodio alginato, talco, titanio diossido E171.

Isoptin 240 mg Compresse a rilascio prolungato

Cellulosa microcristallina, magnesio stearato, ipromellosa, talco, titanio diossido E171, macrogol 400, macrogol 6000, povidone, sodio alginato, cera montana glicolata, giallo di chinolina e indigo carminio lacca di alluminio E104+E132 (Green Lake E104/E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Isoptin 40 mg *Compresse rivestite*: 2 anni

Isoptin 80 mg *Compresse rivestite con film*: 3 anni

Isoptin 120 mg *Compresse a rilascio prolungato*: 3 anni

Isoptin 180 mg *Compresse a rilascio prolungato*: 3 anni

Isoptin 240 mg *Compresse a rilascio prolungato*: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Isoptin 80 mg Compresse rivestite con film e Isoptin 40 mg Compresse rivestite: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Isoptin 120 mg, 180 mg e 240 mg Compresse a rilascio prolungato: conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 30 compresse rivestite da 40 mg in blister (alluminio / PVC / PVdC)

Astuccio contenente 30 compresse rivestite con film da 80 mg in blister (alluminio / PVC)

Astuccio contenente 30 compresse a rilascio prolungato da 120 mg in blister (alluminio / PVC / PVdC)

Astuccio contenente 60 compresse a rilascio prolungato da 120 mg in blister (alluminio / PVC / PVdC)

Astuccio contenente 30 compresse a rilascio prolungato da 180 mg in blister (alluminio / PVC / PVdC)

Astuccio contenente 30 compresse a rilascio prolungato da 240 mg in blister (alluminio / PVC / PVdC)

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Italia S.r.l.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Isoptin 40 mg *Compresse rivestite* - 30 compresse rivestite
020609018

A.I.C.: n.

Isoptin 80 mg <i>Compresse rivestite con film</i> - 30 compresse rivestite con film	A.I.C.: n.
020609083	
Isoptin 120 mg <i>Compresse a rilascio prolungato</i> - 30 compresse a rilascio prolungato	A.I.C.: n.
020609044	
Isoptin 120 mg <i>Compresse a rilascio prolungato</i> - 60 compresse a rilascio prolungato	A.I.C.: n.
020609119	
Isoptin 180 mg <i>Compresse a rilascio prolungato</i> - 30 compresse a rilascio prolungato	A.I.C.: n.
020609095	
Isoptin 240 mg <i>Compresse a rilascio prolungato</i> - 30 compresse a rilascio prolungato	A.I.C.: n.
020609069	

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione

Isoptin 40 mg *Compresse rivestite* - 30 compresse rivestite da 40 mg:

12.10.1965

Isoptin 80 mg *Compresse rivestite con film* - 30 compresse rivestite con film:

29.01.1997

Isoptin 120 mg *Compresse a rilascio prolungato* - 30 compresse a rilascio prolungato:

02.06.1981

Isoptin 120 mg *Compresse a rilascio prolungato* - 60 compresse a rilascio prolungato:

17.12.2018

Isoptin 180 mg *Compresse a rilascio prolungato* - 30 compresse a rilascio prolungato:

11.09.2000

Isoptin 240 mg *Compresse a rilascio prolungato* - 30 compresse a rilascio prolungato:

01.03.1989

Data del rinnovo autorizzazione più recente

01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO