



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VERAPAMIL DOC Generici 120 mg capsule rigide a rilascio prolungato  
VERAPAMIL DOC Generici 240 mg capsule rigide a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### VERAPAMIL DOC Generici 120 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Una capsula rigida a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo:

Verapamil cloridrato 120 mg

Eccipienti: saccarosio

#### VERAPAMIL DOC Generici 240 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Una capsula rigida a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo:

Verapamil cloridrato 240 mg

Eccipienti: saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### VERAPAMIL DOC Generici 120 mg capsule rigide 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. Iperensione arteriosa.

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

##### VERAPAMIL DOC Generici 240 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Trattamento dell'ipertensione arteriosa di grado lieve o moderato.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### VERAPAMIL DOC Generici 120 mg capsule rigide a rilascio prolungato

VERAPAMIL DOC Generici 120 mg capsule rigide 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 capsula alla mattina e 1 alla sera (240 mg/giorno). Se necessario questa dose può essere aumentata a 2 capsule 2 volte al giorno (480 mg/giorno).

##### VERAPAMIL DOC Generici 240 mg capsule rigide a rilascio prolungato

La dose di VERAPAMIL DOC Generici 240 mg capsule rigide 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 VERAPAMIL DOC Generici 240 mg capsule rigide 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 VERAPAMIL DOC Generici 240 mg capsule rigide a rilascio prolungato sono evidenti entro la prima settimana di terapia.

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

- 240 mg ogni mattina più 120 mg ogni sera;
- 240 mg ogni 12 ore.

#### Popolazione pediatrica

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

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Shock cardiogeno.

Infarto miocardico recente complicato da bradicardia marcata.

Insufficienza contrattile del ventricolo sinistro (vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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

Insufficienza cardiaca congestizia scompensata.

Tachicardia ventricolare a complessi larghi.

Fibrillazione atriale/flutter e concomitante sindrome di Wolff-Parkinson-White, sindrome di Lown-Ganong-Levine, sindromi da PR corto.

Spiccata bradicardia (< 50 battiti/min.).

Ipotensione (pressione sistolica < 90 mm di Hg) (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

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

Associazione con ivabradina (vedere paragrafo 4.5)

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

- **Insufficienza cardiaca:** verapamil ha un effetto inotropo negativo che, nella maggior parte dei pazienti, è compensato dalle sue proprietà di riduzione dell'afterload (diminuite resistenze periferiche) senza alterazione netta della funzione ventricolare.

Verapamil è controindicato in pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra (per esempio: frazione di eiezione inferiore al 30% o sintomi gravi di insufficienza cardiaca, pressione polmonare superiore ai 20 mmHg). I pazienti con disfunzione ventricolare più lieve, se possibile, devono essere controllati con dosi ottimali di digitale e/o diuretici prima del trattamento con verapamil.

Talvolta l'azione farmacologica di verapamil può produrre una diminuzione della pressione arteriosa al di sotto dei livelli normali, il che può provocare stordimento od ipotensione sintomatica.

In pazienti ipertesi è insolita una diminuzione della pressione arteriosa al di sotto della norma.

- **Aumento degli enzimi epatici:** sono stati segnalati aumenti delle transaminasi con e senza concomitante aumento della fosfatasi alcalina e della bilirubina. Questi aumenti sono stati talvolta transitori e possono scomparire anche continuando il trattamento con verapamil. Alcuni casi di danno epatocellulare sono stati correlati a verapamil mediante la tecnica del "rechallenge"; metà di questi casi presentavano sintomi clinici (malessere, febbre e/o dolore al quadrante superiore destro) oltre ad aumento della SGOT, della SGPT e della fosfatasi alcalina. È 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.
- **Blocco atrioventricolare:** l'effetto di verapamil sulla conduzione AV e sul nodo SA può condurre, in casi particolari, ad un blocco AV asintomatico di I grado ed a transitoria bradicardia, talvolta accompagnati da ritmi di scappamento nodale. Il prolungamento del tratto PR è correlato con le concentrazioni plasmatiche di verapamil, specialmente durante la fase di titolazione iniziale della terapia. Tuttavia gradi più elevati del blocco AV sono stati osservati raramente. Il blocco di I grado grave o l'evoluzione progressiva al blocco AV di II o III grado richiede una riduzione della dose o la sospensione della terapia con verapamil e l'istituzione di una terapia appropriata a seconda della situazione clinica.
- **Uso in pazienti con alterata funzione epatica:** dato che verapamil viene prevalentemente metabolizzato dal fegato, esso deve essere somministrato con cautela a pazienti con alterata funzione epatica. Una grave disfunzione epatica prolunga l'emivita di eliminazione del verapamil a circa 14-16 ore; quindi a questi pazienti si deve somministrare circa il 30% della dose usuale impiegata nei pazienti con normale funzionalità epatica. Bisogna adottare un accurato monitoraggio per riconoscere un anormale prolungamento dell'intervallo PR o altri segni di effetti farmacologici eccessivi.
- **Uso in pazienti con alterata funzione renale:** circa il 70% di una dose somministrata di verapamil viene escreto sotto forma di metaboliti nell'urina. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, verapamil deve essere somministrato con cautela a pazienti con alterata funzione renale. Questi pazienti devono essere seguiti accuratamente per accertare un eventuale prolungamento dell'intervallo PR o altri segni di sovradosaggio. Anche se consistenti dati clinici emersi da studi comparativi condotti in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale hanno dimostrato che la ridotta funzionalità renale non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di verapamil, casi clinici verificatisi suggeriscono che verapamil deve essere usato con cautela e sotto stretto monitoraggio in pazienti con alterata funzionalità renale. Verapamil non può essere rimosso attraverso emodialisi.
- **Utilizzare con cautela in pazienti bradicardici e ipotesi (vedere anche paragrafo 4.3 Controindicazioni).**
- **Utilizzare con cautela in pazienti con disturbi nei quali è interessata la trasmissione neuromuscolare** (miastenia grave, sindrome di Lambert-Eaton, avanzata distrofia muscolare di Duchenne).

**VERAPAMIL DOC Generici 120 mg capsule rigide a rilascio prolungato e VERAPAMIL DOC Generici 240 mg capsule rigide a rilascio prolungato contengono saccarosio, per cui i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da deficit di sucralasi isomaltasi, o da malassorbimento di glucosio galattosio, non devono assumere questo medicinale.**

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

Studi in vitro hanno dimostrato come verapamil sia metabolizzato dal citocromo P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C18. Inoltre è stato provato come verapamil sia un inibitore di CYP3A4 e della glicoproteina P (P-gp). I pazienti che si sottopongono a terapie concomitanti durante la somministrazione di verapamil devono essere monitorati attentamente in quanto sono state dimostrate interazioni clinicamente significative con 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
<b>Alfa-bloccanti</b>		
Prazosina	Aumento della $C_{max}$ della prazosina (~40%) senza effetto sulla emivita	
Terazosina	Aumento dell'AUC (~24%) e della $C_{max}$ (~25%) della terazosina	
<b>Antiarritmici</b>		
Flecainide	Effetto minimo sulla clearance plasmatica della flecainide (<~10%); nessun effetto sulla clearance plasmatica del verapamil	
Chinidina	Diminuzione della clearance orale della chinidina (~35%)	
<b>Antiasmatici</b>		
Teofillina	Diminuzione della CL orale e sistemica del 20%	La riduzione di CL risulta maggiormente diminuita nei fumatori (~11%)
<b>Anticoagulanti</b>		
Dabigatran etexilato	Aumento della $C_{max}$ di dabigatran di circa il 90% e dell'AUC di circa il 70%	Osservato con la somministrazione di una formulazione orale a rilascio prolungato di verapamil
<b>Anticonvulsivanti</b>		
Carbamazepina	Aumento dell'AUC della carbamazepina (~46%) nei pazienti affetti da epilessia parzialmente refrattaria	
<b>Antidepressivi</b>		
Imipramina	Aumento dell'AUC dell'imipramina (~15%)	Non ha effetto sul livello di metabolita attivo desipramina
<b>Antidiabetici</b>		
Gliburide	Aumento della $C_{max}$ (~28%) e dell'AUC (~26%) della gliburide	
<b>Antiinfettivi</b>		
Claritromicina	Possibile aumento dei livelli di verapamil	
Eritromicina	Possibile aumento dei livelli di verapamil	
Rifampicina	Diminuzione dell'AUC (~97%), della $C_{max}$ (~94%) e della biodisponibilità orale (~92%) del verapamil	
Telitromicina	Possibile aumento dei livelli di verapamil	
<b>Antineoplastici</b>		
Doxorubicina	Aumento dell'AUC della doxorubicina (89%) e della $C_{max}$ (61%) a seguito della somministrazione orale di verapamil	In pazienti con cancro ai polmoni a piccole cellule
	Nessun cambiamento significativo della farmacocinetica della doxorubicina a seguito della somministrazione endovenosa di verapamil	In pazienti affetti da neoplasie in stato avanzato
<b>Barbiturici</b>		
Fenobarbital	Aumento della clearance (~5 volte) del verapamil somministrato per via orale	
<b>Benzodiazepine ed altri ansiolitici</b>		
Buspirone	Aumento dell'AUC e della $C_{max}$ del buspirone di ~3,4 volte	
Midazolam	Aumento dell'AUC (~3 volte) e della $C_{max}$ (~2 volte) del midazolam	
<b>Beta-bloccanti</b>		
Metoprololo	Aumento dell'AUC (~32,5%) e della $C_{max}$ (~41%) del metoprololo nei pazienti con angina	
Propranololo	Aumento dell'AUC (~65%) e della $C_{max}$ (~94%) del propranololo nei pazienti con angina	
<b>Glicosidi cardioattivi</b>		
Digitossina	Diminuzione della clearance totale corporea (~27%) e della clearance extrarenale (~29%) della digitossina	
Digossina	Pazienti sani: aumento della $C_{max}$ (~45-53%),	Vedere Avvertenze speciali

	aumento della $C_{ss}$ (42%) e aumento dell'AUC (52%) della digossina	
<b>Antagonisti del recettore H2</b>		
Cimetidina	Aumento dell'AUC R- (~25%) e S- (~40%) di verapamil con corrispondente diminuzione della clearance di verapamil R- e S-	
<b>Immunologici</b>		
Ciclosporine	Aumento dell'AUC, $C_{ss}$ , $C_{max}$ delle ciclosporine circa del 45%	
Everolimus	Possibile aumento dei livelli di everolimus	
Sirolimus	Possibile aumento dei livelli di sirolimus	
Tacrolimus	Possibile aumento dei livelli di tacrolimus	
<b>Agenti Ipolipidemizzanti</b>		
Atorvastatina	Possibile aumento dei livelli di Atorvastatina Aumento dell'AUC di verapamil di ~42,8%	
Lovastatina	Possibile aumento dei livelli di lovastatina	
Simvastatina	Aumento dell'AUC (~2,6 volte) e della $C_{max}$ (~4,6 volte) della simvastatina	
<b>Agonisti del recettore della Serotonina</b>		
Almotriptan	Aumento dell'AUC (~20%) e della $C_{max}$ (~24%) dell'almotriptan	
<b>Agenti Uricosurici</b>		
Sulfinpirazone	Aumento della clearance (~3 volte) e diminuzione della biodisponibilità (~60%) del verapamil dopo somministrazione orale	
<b>Altri</b>		
Succo di Pompelmo	Aumento dell'AUC del verapamil R- (~49%) e S- (~37%) Aumento della $C_{max}$ del verapamil R- (~75%) e S- (~51%)	Non influisce sull'emivita e sulla clearance renale
Erba di San Giovanni (Iperico)	Diminuzione dell'AUC del verapamil R- (~78%) e S- (~80%) con corrispondente riduzione della $C_{max}$	

#### Altre interazioni ed informazioni aggiuntive

- **Antiarritmici, Beta-bloccanti:** reciproco potenziamento degli effetti cardiovascolari (aumento di grado del blocco AV, potenziamento della diminuzione del ritmo cardiaco in stadio avanzato, induzione di infarto miocardico e possibilità di intensificare l'ipotensione).
- **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.
- **Prazosina, Terazosina:** potenziamento dell'effetto ipotensivo.
- **Agenti anti-HIV:** la concentrazione plasmatica del verapamil può aumentare grazie alla potenziale capacità di inibizione metabolica di alcuni degli agenti anti-HIV come il ritonavir. Per questo deve essere prestata molta cautela nell'associazione o deve essere diminuita la dose di verapamil.
- **Chinidina:** ipotensione e possibile edema polmonare nei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.
- **Sulfinpirazone:** può ridurre l'effetto ipotensivante del verapamil.
- **Bloccanti neuromuscolari:** l'azione dei bloccanti neuromuscolari può essere potenziata. Per questo motivo può essere necessario diminuire la dose di verapamil e/o quella del bloccante neuromuscolare quando i due farmaci vengono assunti in associazione.
- **Acido Acetilsalicilico:** aumento della tendenza al sanguinamento.
- **Etanolo:** innalzamento dei livelli plasmatici di etanolo.
- **Inibitori dell'HMG Co-A reduttasi (statine):** il trattamento con gli inibitori dell'HMG Co-A reduttasi (simvastatina, atorvastatina o lovastatina) in pazienti che assumono verapamil, dovrebbe essere iniziato alle dosi più basse possibili che successivamente devono essere corrette. Se a pazienti che assumono inibitori dell'HMG Co-A reduttasi (come simvastatina, atorvastatina o lovastatina) viene prescritta una terapia a base di verapamil, è necessario valutare una riduzione della dose di statina ed esaminare nuovamente i valori sierici del colesterolo.
- **Digitale:** l'impiego clinico 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 del verapamil il paziente deve essere riesaminato, per evitare una ipodigitalizzazione.
- **Farmaci anti-ipertensivi, diuretici e vasodilatatori:** verapamil somministrato contemporaneamente ad altri farmaci anti-ipertensivi (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:** 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. Si può rendere necessaria una regolazione della dose di litio a causa di un possibile incremento di neurotossicità.
- **Carbamazepina:** la terapia con verapamil può aumentare le concentrazioni di carbamazepina durante la terapia di associazione. Ciò può produrre gli effetti indesiderati come diplopia, mal di testa, atassia o vertigini.
- **Rifampicina:** può ridurre l'effetto ipotensivante del verapamil.
- **Anestetici inalatori:** i dati clinici e le sperimentazioni sull'animale indicano che verapamil può potenziare l'attività di bloccanti neuromuscolari e di anestetici da inalazione.
- **Succo di pompelmo:** sono stati riportati dati che indicano un aumento dei livelli plasmatici di calcioantagonisti, quando assunti in concomitanza con succo di pompelmo. Va quindi evitata la contemporanea assunzione di verapamil orale e succo di pompelmo.
- **Colchicina:** la colchicina è un substrato sia per il CYP3A che per il trasportatore di efflusso, la glicoproteina P (P-gp). È noto che il verapamil inibisce il CYP3A e la P-gp. Quando il verapamil e la colchicina sono co-somministrati, l'inibizione della P-gp e/o del CYP3A da parte del verapamil può condurre ad una maggiore esposizione alla colchicina. L'uso combinato non è raccomandato.
- **Dabigatran:** è richiesto un attento controllo clinico (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) quando verapamil è co-somministrato con dabigatran etexilato (substrato del trasportatore d'efflusso P-gp) 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 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. Nei pazienti con compromissione renale moderata, trattati con verapamil e dabigatran etexilato contemporaneamente, deve essere valutata una riduzione della dose di dabigatran. Diversamente, non è stata osservata un'interazione significativa quando verapamil è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato. Ciò è spiegato dall'assorbimento completo di dabigatran dopo 2 ore.
- **Dronedarone:** occorre prestare cautela quando verapamil è somministrato in associazione con dronedarone. Somministrare verapamil inizialmente a basse dosi e incrementare il dosaggio solo dopo valutazione mediante ECG.
- **Ivabradina:** l'uso concomitante con ivabradina è controindicato a causa dell'ulteriore effetto di abbassamento del ritmo cardiaco di verapamil su ivabradina.
- **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 Gravidanza ed allattamento.

##### Gravidanza

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

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

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

##### Allattamento

Il verapamil cloridrato viene secreto nel latte materno. Dati limitati relativamente alla somministrazione orale hanno dimostrato che la dose di verapamil che attraverso il latte viene ingerita dal lattante è bassa (0,1-1% della dose orale assunta dalla madre). A causa della gravità dei potenziali effetti indesiderati nel lattante, verapamil deve essere somministrato alla donna durante l'allattamento solo nel caso in cui lo si ritenga indispensabile al benessere della madre.

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse a verapamil, somministrato per via orale, sono risultate chiaramente correlate all'assunzione del farmaco nelle sperimentazioni cliniche [molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non



comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ) e non nota (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili)].

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

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Comune
	Mal di testa	Comune
Patologie cardiache	Insufficienza cardiaca/ Edema polmonare	Comune
	Bradycardia	Comune
	Blocco atrioventricolare	Comune
	Blocco atrioventricolare completo	Non comune
Patologie vascolari	Ipotensione	Comune
	Vampate	Non comune
Patologie gastrointestinali	Costipazione	Comune
	Nausea	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema	Comune
	Fatica	Comune

Nella sperimentazione clinica relativa al controllo della risposta ventricolare in pazienti digitalizzati che avevano fibrillazione o flutter atriali, una frequenza ventricolare inferiore a 50 battiti/min a riposo si è verificata nel 15% dei pazienti ed ipotensione asintomatica nel 5% dei pazienti.

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

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

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie del sangue e del sistema linfatico	Ecchimosi
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità
Patologie psichiatriche	Sintomi psichiatrici
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa
	Capogiro
	Parestesia
	Tremore
	Disturbi extrapiramidali
	Accidenti cerebrovascolari
	Stato confusionale
	Disturbi dell'equilibrio
	Insonnia
	Sonnolenza
	Patologie dell'occhio
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini
	Tinnito
Patologie cardiache	Blocco atrioventricolare
	Bradycardia sinusale
	Arresto sinusale
	Edema periferico
	Palpitazioni
	Tachycardia
	Insufficienza cardiaca
	Angina pectoris
	Dolore toracico
	Infarto miocardico
	Sincope
Patologie vascolari	Ipotensione
	Vampate
	Claudicatio intermittente
	Porpora
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea
	Vomito
	Costipazione
	Ileo
	Iperplasia gengivale
	Dolore addominale
	Disagio addominale

	Diarrea Secchezza del cavo orale Disturbi gastrointestinali
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Rash maculopapulare Alopecia Orticaria Porpora Prurito Rash cutaneo Esantema Ipercheratosi Chiazze Iperidrosi Lividi spontanei
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Debolezza muscolare Mialgia Artralgia Spasmi muscolari
Patologie renali e urinarie	Pollachiuria
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile Ginecomastia Galattorrea Metrorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento
Esami diagnostici	Innalzamento degli enzimi epatici Innalzamento dei livelli di prolattina
Patologie endocrine	Tolleranza al glucosio alterata

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

#### Trattamento di effetti indesiderati cardiovascolari acuti

La frequenza di effetti indesiderati cardiovascolari che richiedano una terapia è rara; quindi l'esperienza con il loro trattamento è limitata. Ogni volta che si verificano una ipotensione grave o un blocco AV completo dopo somministrazione orale di verapamil, bisogna applicare immediatamente le misure d'emergenza appropriate, per esempio somministrazione endovenosa di isoproterenolo, norepinefrina, atropina (tutti alle dosi abituali) o gluconato di calcio (soluzione al 10%). Se è necessario un ulteriore sostegno, si possono somministrare farmaci inotropi (dopamina o dobutamina). Il trattamento e la dose devono dipendere dalla gravità e dalla situazione clinica nonché dal giudizio e dall'esperienza del medico.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://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. La stimolazione beta-adrenergica o la somministrazione parenterale di soluzioni di calcio e l'irrigazione intestinale può aumentare il flusso di ioni calcio attraverso i canali lenti e questi metodi sono stati usati con successo nel trattamento di un sovradosaggio volontario con verapamil.

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

Reazioni ipotensive clinicamente significative o blocco AV di grado elevato devono essere trattati rispettivamente con vasopressori o «pacing» cardiaco. L'asistolia deve essere trattata con le misure consuete, fra cui la rianimazione cardiopolmonare.

Verapamil non può essere eliminato tramite emodialisi.

#### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: C08DA01

Verapamil è un inibitore dei flussi transmembrana dello ione calcio, equiattivo sul muscolo liscio vasale e sulla 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, 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 120 mg capsule rigide a rilascio prolungato, grazie alla loro formulazione galenica, la liberazione del principio attivo è protratta nel tempo.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Circa il 92% di verapamil è rapidamente assorbito dal piccolo intestino. Dopo somministrazione ripetuta di verapamil 240 mg capsule rigide a rilascio prolungato, il picco di concentrazione plasmatica (151 ng/ml) compare tra la 4<sup>a</sup> e la 5<sup>a</sup> ora dall'ultima somministrazione.

La biodisponibilità assoluta è del 20% mentre in caso di somministrazioni ripetute è da 1,5 a 2 volte maggiore.

La biodisponibilità di verapamil 240 mg capsule rigide a rilascio prolungato è risultata sovrapponibile a quella della forma a pronto rilascio; la biodisponibilità assoluta è del 20%.

### Metabolismo

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

### Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è del 90%.

### Emivita

L'emivita dell'effetto farmacologico di verapamil 120 mg capsule rigide a rilascio prolungato supera le 8 ore.

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

Il 3-4% di farmaco è stato trovato immutato nelle urine dopo 48 ore.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

*Tossicità acuta:* le prove tossicologiche hanno evidenziato che nei più comuni animali di laboratorio (ratto, *Mus musculus*) il verapamil è ben tollerato (DL<sub>50</sub> ratto i.p. 52,47 mg/kg; *Mus musculus* p.o. 229,60 mg/kg, senza sostanziali differenze fra i due sessi).

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### VERAPAMIL DOC Generici 120 mg capsule a rilascio prolungato

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

*Composizione capsula:* gelatina, titanio biossido.



**VERAPAMIL DOC Generici 240 mg capsule a rilascio prolungato**

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

*Composizione capsula:* gelatina, titanio biossido.

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

4 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/Al in scatola di cartone.

VERAPAMIL DOC Generici 120 mg capsule rigide a rilascio prolungato: 30 capsule a rilascio prolungato.

VERAPAMIL DOC Generici 240 mg capsule rigide a rilascio prolungato: 30 capsule a rilascio prolungato.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

DOC Generici S.r.l. - Via Turati, 40 - 20121 Milano.

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

VERAPAMIL DOC Generici 120 mg capsule rigide a rilascio prolungato - AIC 034255036

VERAPAMIL DOC Generici 240 mg capsule rigide a rilascio prolungato - AIC 034255048

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

Rinnovo: Marzo 2010

**10. DATA DIREVISIONE DEL TESTO**

Febbraio 2016