

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**ISOPTIN -40 mg -Compresse rivestite**  
-Verapamil cloridrato

### **CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA**

~~Calcioantagonisti selettivi con effetto cardiaco diretto-Derivati fenilalchilaminici.~~

### **INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

~~Insufficienza coronarica acuta e cronica. Trattamento dei postumi dell'infarto miocardico. Aritmie~~  
Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ISOPTIN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere ISOPTIN
3. Come prendere ISOPTIN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ISOPTIN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è ISOPTIN e a cosa serve

ISOPTIN è un medicinale che contiene verapamil cloridrato, principio attivo appartenente a un gruppo di medicinali chiamati bloccanti dei canali del calcio (calcio-antagonisti). I bloccanti dei canali del calcio modificano la quantità di calcio che entra nelle cellule muscolari del cuore e dei vasi del sangue. Tale meccanismo:

- modifica la forza e la velocità dei battiti del cuore. Ciò permette che più ossigeno raggiunga il cuore e che il sangue venga pompato in tutto il corpo molto più facilmente;
- dilata i vasi del sangue con conseguente abbassamento della pressione del sangue.

ISOPTIN è usato:

- per trattare la pressione alta del sangue (ipertensione);
- per trattare alcuni tipi di alterazioni del ritmo del cuore (aritmie ipercinetiche sopraventricolari come tachicardia parossistica sopraventricolare, fibrillazione e flutter atriali a risposta ventricolare rapida, extrasistolie. ~~Ipertensione arteriosa.~~);
- in caso di malattie dei vasi del cuore (insufficienza coronarica acuta e cronica);
- per trattare le conseguenze causate da un infarto al cuore.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere ISOPTIN

Non

### **CONTROINDICAZIONI**

~~Ipersensibilità~~prenda ISOPTIN se:

- è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti-altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo "Composizione"-6);
- ~~-Shock cardiogeno.~~
- ~~-Infarto miocardico acuto complicato da bradicardia marcata.~~
- -Insufficienza ha avuto di recente un infarto del miocardio con un abbassamento marcato dei battiti del cuore (bradicardia);
- ha un grave problema di circolazione del sangue dovuto ad una ridotta attività del suo cuore (shock cardiogeno);
- ha problemi al cuore ad esempio ha una ridotta funzione del cuore (insufficienza contrattile del ventricolo sinistro-, insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta inferiore al 35%, pressione polmonare superiore a 20 mmHg);
- -Gravi disturbi della conduzione ha problemi del ritmo del cuore come blocco AV totale, blocco AV parziale, blocco di branca incompleto, malattia del nodo del seno (eccetto quelli ~~che hanno un~~ pacemaker artificiale), blocco AV di II-III grado (eccetto in pazienti ~~che hanno un~~ pacemaker artificiale funzionante-), fibrillazione atriale/flutter in portatori di bypass (sindrome di Wolff-Parkinson-White o di Lown-Ganong-Levine o da PR corto);
- ~~-Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta inferiore al 35% e/o pressione polmonare superiore a 20 mm Hg (tranne se derivata da battiti del cuore elevato associato ad alterazione dell'Elettrocardiogramma (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, di 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) o molto basso (spiccata bradicardia (<math>\leq 50</math> battiti/min-);
- -Ipotensione (soffre di pressione molto bassa del sangue (ipotensione, pressione sistolica < 90 mm di Hg) (vedere anche il paragrafo "Precauzioni per l'uso"). "Avvertenze e precauzioni");
- ~~-Associazione con inibitori delle MAO e beta-bloccanti e dopo trattamenti chinidinici.~~
- ~~-Assunzione concomitante con ivabradina (vedere il paragrafo "Interazioni").~~

## **PRECAUZIONI PER L'USO**

### **\*-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 sta assumendo o ha recentemente assunto farmaci chiamati inibitori delle MAO (usati per la depressione), beta-bloccanti (utilizzati per trattare le alterazioni del ritmo del cuore e abbassare la pressione del sangue), chinidina (utilizzata per le anomalie del battito del cuore) e farmaci contenenti ivabradina (utilizzati per alcune malattie del cuore).

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere ISOPTIN se:

- ha o ha avuto problemi al cuore (insufficienza cardiaca);

- ha problemi al ritmo del cuore, ad esempio ha i battiti diminuiti o aumenti o irregolari, o ha malattie che causano alterazione dei battiti del cuore (sindrome di Wolff-Parkinson-White o sindrome Lown-Ganong-Levine);
- soffre di pressione bassa del sangue (ipotensione);
- ha problemi al fegato (insufficienza epatica). Il medico le potrà consigliare degli esami periodici per valutare la funzionalità del fegato;
- ha problemi ai reni (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 in 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.~~

#### ▪ **Disordini della trasmissione neuromuscolare**

- ~~Utilizzare con cautela in pazienti con disturbi nei~~ ha malattie ai muscoli ~~quali è interessata la trasmissione neuromuscolare (miastenia grave, sindrome di Lambert-Eaton, avanzata o distrofia muscolare di Duchenne);~~

## **INTERAZIONI**

- ~~Informare~~ esta assumendo o ha recentemente assunto statine (utilizzate per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue), digossina, beta-bloccanti come timololo in gocce oculari
- In tutti questi casi il medico valuterà attentamente se la terapia con ISOPTIN è adatta a lei.

### Altri medicinali e ISOPTIN

Non prenda ISOPTIN se sta assumendo o ha recentemente assunto:

- farmaci chiamati inibitori delle MAO (usati per la depressione);
- beta-bloccanti (utilizzati per abbassare la pressione del sangue) come ad esempio metoprololo, propranololo;
- chinidinici (utilizzati per le anomalie del battito del cuore);
- farmaci contenenti ivabradina (utilizzati per alcune malattie del cuore).

Informi il medico o il farmacista se si è sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. Questo è particolarmente importante se sta assumendo:

~~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 endovena, si sono verificati seri effetti avversi. L'uso concomitante di verapamil 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:

<b>Potenziali interazioni associate con il sistema enzimatico CYP-450</b>		
<b>Farmaco associato</b>	<b>Potenziale effetto su verapamil o sul farmaco associato</b>	<b>Commento</b>
<b><i>Alfa-bloccanti</i></b>		
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	
<b><i>Antiarritmici</i></b>		
Flecainide	Effetto minimo sulla clearance plasmatica della flecainide (<~10%); nessun effetto sulla clearance plasmatica del verapamil	Vedere il paragrafo "Avvertenze speciali".
Chinidina	Diminuzione della clearance orale della chinidina (~35%)	Ipotensione.  Può verificarsi edema polmonare in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.
<b><i>Antiasmatici</i></b>		
Teofillina	Diminuzione della clearance orale e sistemica del 20%	La riduzione della clearance risulta maggiormente diminuita nei fumatori (~11%).
<b><i>Anticoagulanti</i></b>		
Dabigatran etexilato	Aumento della $C_{max}$ di dabigatran circa il 180% e dell'AUC di circa il 150%	Osservato con la prima dose di una formulazione orale a rilascio immediato di verapamil.
<b><i>Anticonvulsivanti/Antiepilettici</i></b>		

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 e vertigini.
Fenitoina	Diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di verapamil	
<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>Anti-gotta</b>		
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).
<b>Antiinfettivi</b>		
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	
<b>Antineoplastici</b>		
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.
<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	Vedere il paragrafo "Avvertenze speciali".
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 $C_{max}$ (~44%), aumento della $C_{12h}$ (~53%), aumento della $C_{ss}$ (44%) e aumento dell'AUC (50%) della digossina	Ridurre il dosaggio di digossina. Vedere il paragrafo "Avvertenze speciali".
<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-	La cimetidina riduce la clearance di verapamil dopo somministrazione endovenosa di verapamil.
<b>Immunologici/immunosoppressori</b>		
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);	Possono essere necessari determinazioni

	Verapamil: aumento della $C_{trough}$ (~2,3 volte)	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	
<b>Agenti Ipolipemizzanti (Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi e statine)</b>		
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	
<b>Agonisti del recettore della Serotonina</b>		
Almotriptan	Aumento dell'AUC (~20%) e della $C_{max}$ (~24%) dell'almotriptan	
<b>Agenti Uricosurici</b>		
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	
<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%)	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** farmaci alfa-bloccanti (utilizzati per abbassare la pressione del sangue), come ad esempio prazosina, terazosina;~~
- ~~farmaci usati per il ritmo del cuore (antiaritmici), come ad esempio chinidina, flecainide, disopiramide, dronedarone;~~
- ~~farmaci usati per problemi al cuore, come ad esempio nitrati, digossina e digitossina;~~
- ~~medicinali che riducono la pressione del sangue, come ad esempio diuretici, vasodilatatori, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I, aliskiren;~~
- ~~farmaci che fluidificano il sangue (anticoagulanti) come dabigatran etexilato;~~
- ~~aspirina (acido acetilsalicilico);~~
- ~~farmaci usati per trattare l'asma bronchiale, ad esempio teofillina;~~
- ~~farmaci che agiscono sul sistema nervoso (barbiturici e benzodiazepine), usati come sedativi o ansiolitici come fenobarbital, buspirone, midazolam;~~
- ~~farmaci usati contro le epilessie (antiepilettici) e le convulsioni (anticonvulsivanti) come ad esempio carbamazepina, fenitoina;~~
- ~~imipramina, farmaco utilizzato contro la depressione (antidepressivo);~~
- ~~erba di San Giovanni, utilizzata per la depressione o l'ansia;~~
- ~~litio, farmaco utilizzato per i disturbi dell'umore;~~
- ~~farmaci utilizzati per abbassare i livelli di zucchero nel sangue (antidiabetici) come ad esempio gliburide;~~
- ~~farmaci utilizzati nella gotta come ad esempio colchicina o sulfinpirazone;~~
- ~~farmaci utilizzati nelle infezioni come ad esempio claritromicina, eritromicina, rifampicina e telitromicina;~~
- ~~doxorubicina, farmaco utilizzato per il trattamento del cancro;~~
- ~~farmaci noti come immunosoppressori come ad esempio ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus;~~
- ~~cimetidina, farmaco usato per il trattamento delle ulcere dello stomaco;~~
- ~~farmaci utilizzati per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue (statine) come ad esempio atorvastatina, lovastatina, simvastatina;~~
- ~~almotriptan, farmaco utilizzato per i mal di testa;~~
- ~~farmaci utilizzati per l'infezione da HIV, come ritonavir;~~
- ~~farmaci utilizzati per rilassare i muscoli (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 40 mg *Compresse rivestite* 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.
- **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 (vedere anche la tabella delle interazioni).
- **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:** verapamil determina un aumento della concentrazione di ivabradina (aumento dell'AUC di 2-3 volte) e una diminuzione aggiuntiva della frequenza cardiaca di 5 bpm. L'uso concomitante di verapamil con ivabradina è controindicato.
- **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.

### **AVVERTENZE SPECIALI**

- **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 dantrolene, farmaco utilizzato nell'ipertermia maligna.

### **ISOPTIN con bevande**

Non beva succo di pompelmo durante il trattamento con verapamil e dovrebbero essere adeguatamente trattati ISOPTIN, poiché il succo di pompelmo può aumentare le concentrazioni plasmatiche del verapamil.

### **ISOPTIN e alcol**

Se durante il trattamento, con ISOPTIN beve alcol, il tempo che il suo corpo impiega per smaltire l'alcol è aumentato. Ciò significa che il rischio di avere effetti indesiderati è aumentato.

- **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.
- **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 Isoptin.

- **Arresto cardiaco/Blocco atrioventricolare/Bradycardia/Asistolia:** verapamil 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 il paragrafo "Effetti indesiderati".

- **Inibitori dell' HMG-CoA Reduttasi (Statine):** vedere il paragrafo "Interazioni".
- **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 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 il paragrafo "Interazioni".

## Gravidanza e allattamento

**Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.**

Gravidanza Se è

~~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, a scopo precauzionale, verapamil deve essere usato durante la corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale, poiché in tali condizioni ISOPTIN deve essere usato solo se strettamente necessario, e sotto stretto controllo medico.

## 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.

### Guida di veicoli e utilizzo

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

A causa dell'effetto antipertensivo, dipendente dalla risposta individuale, verapamil Poiché ISOPTIN può influenzare la capacità di reagire fino al punto di compromettere la capacità di guidare veicoli, o di usare macchinari o di lavorare in condizioni pericolose. Ciò si verifica per lo più, non guidi, non utilizzi macchinari e non faccia attività che richiedono attenzione, fino a quando non conosce gli effetti indesiderati che questo medicinale può causarle.

Questo è particolarmente importante all'inizio della terapia, quando la dose viene incrementata, quando si cambia del trattamento passando da un farmaco diverso a verapamil ed assumendo alcool con questo medicinale o nel caso in cui la dose venga aumentata o se assume alcool in concomitanza. Verapamil può aumentare i livelli ematici di alcool e rallentare la sua eliminazione. Pertanto, gli effetti dell'alcool possono essere potenziati.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

#### ISOPTIN contiene lattosio e saccarosio.

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di predendere questo medicinale.

Isopstin 40 mg Compresse rivestite contiene **lattosio**, per cui i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Isopstin 40 mg Compresse rivestite contiene **saccarosio**, per cui i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da deficit di sucrasi isomaltasi, o da malassorbimento di glucosio galattosio, non devono assumere prendere questo medicinale.

### 3. Come prendere ISOPTIN

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, che stabilirà la dose in base al motivo per il quale sta assumendo questo medicinale. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### Adulti DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

##### Adulti: 1-

La dose raccomandata è 1 - 2 compresse rivestite, 3 volte al giorno.

##### Ragazzi: 1-

##### Adolescenti

Nei ragazzi la dose è di 1 - 3 compresse rivestite, 2- - 3 volte al giorno.

#### 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.~~

~~**In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Isoptin, avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.**~~

~~**Se si**~~ Modo di somministrazione

Assuma le compresse per bocca (uso orale) con un bicchiere d'acqua.

**Se prende più ISOPTIN di quanto deve,** contatti IMMEDIATAMENTE il medico o si rivolga al più vicino ospedale. Se prende dosi elevate di questo medicinale potrebbe verificarsi: abbassamento della pressione del sangue (ipotensione) o del pH del sangue (acidosi metabolica), aumento dei livelli di glucosio nel sangue, mancanza di motivazione (apatia), diminuzione o arresto dei battiti del cuore, morte.

**Se dimentica di prendere ISOPTIN**

Se dimentica di prendere la dose del medicinale all'ora stabilita, la prenda non appena se ne ricorda. Tuttavia se è quasi ora della dose successiva, salti la dose dimenticata. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza.

**Se interrompe il trattamento con ISOPTIN**

È importante che prenda questo medicinale fino al termine del trattamento prescritto dal medico. Non interrompa il trattamento solo perché si sente meglio, perché i suoi sintomi potrebbero ripresentarsi o peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di **Isoptin**, ~~rivolgersi~~ questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **EFFETTI INDESIDERATI**

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali ~~Isoptin~~, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa immediatamente l'assunzione di ISOPTIN e si rivolga al medico, se verifica una delle seguenti condizioni:

- reazioni (ipersensibilità) gravi come ad esempio gonfiore (angioedema) del viso, degli occhi, delle labbra, della lingua e della gola, difficoltà respiratoria;
- problemi al cuore come ad esempio alterazioni del ritmo (blocco atrioventricolare, arresto sinusale), insufficienza cardiaca, o mancata contrazione del cuore (asistolia);
- ileo, una patologia dell'intestino che si manifesta con gonfiore dell'addome associato a dolore, nausea, vomito ed impossibilità ad evacuare;
- gravi eruzioni cutanee con arrossamento, formazione di bolle ed esfoliazione, ulcerazioni della bocca, delle labbra e della pelle (sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme);
- perdita totale dei movimenti dei muscoli, delle braccia e delle gambe (tetraplegia).

Informi il medico se durante la terapia con ISOPTIN nota:

**Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- capogiro, mal di testa;
- diminuzioni dei battiti (bradicardia);
- rossore del viso e del collo (vampate), abbassamento della pressione del sangue (ipotensione);
- costipazione, nausea;
- gonfiore delle gambe o delle braccia (edema periferico).

**Effetti** 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

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Rara</b>	<b>Non nota</b>
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, mal di testa		Parestesia, tremore	Disturbi extrapiramidali, paralisi (tetraparesi) <sup>†</sup> , convulsioni
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Iperkaliemia
Patologie psichiatriche			Sonnolenza	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnite	Vertigine
Patologie	Bradicardia	Palpitazioni,		Blocco

cardiache		tachicardia		atrioventricolare (1°, 2°, 3°), insufficienza cardiaca, arresto sinusale, bradicardia sinusale, asistolia
Patologie vascolari	Vampate, ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	Costipazione, nausea	Dolore addominale	Vomite	Disagio addominale, iperplasia gengivale, ileo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi	Angioedema, Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, alopecia, rash cutaneo, prurito, porpora, rash maculopapulare, orticaria
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo				Artralgia, debolezza muscolare, mialgia
Patologie renali ed urinarie				Insufficienza renale
Patologie del				Disfunzione

sistema riproduttivo e della mammella				erettile, galattorrea, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Affaticamento		
Esami diagnostici				Innalzamento dei livelli di prolattina, innalzamento degli enzimi epatici
Patologie endocrine				Tolleranza al glucosio alterata

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

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'urgenza appropriate, per esempio somministrazione endovenosa di isoproterenolo, norepinefrina, atropina (tutti alle dosi abituali) o gluconato di calcio (soluzione al 10%). Se è necessario un ulteriore sostegno, si possono somministrare 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.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti **indesiderati non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- sensazione di cuore in gola (palpitazioni), aumento dei battiti del cuore (tachicardia);
- dolore all'addome;
- affaticamento.

**Effetti indesiderati rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- sensazione di formicolio sulla pelle, alterazione della sensibilità (parestesia), tremori;
- sonnolenza;
- fischii nelle orecchie (tinnito);
- vomito;
- sudorazione eccessiva (iperidrosi).

**Altri effetti indesiderati** (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

- difficoltà a respirare (broncospasmo, dispnea);
- sintomi extrapiramidali che includono tremori, vertigini, mal di testa, difficoltà nel linguaggio, amnesia, coma;
- disturbi della funzionalità del rene (insufficienza renale);
- aumento dei livelli di potassio nel sangue (iperkaliemia);
- convulsioni;
- vertigine;
- fastidio all'addome, gengive gonfie (iperplasia);
- perdita di capelli a chiazze (alopecia);
- comparsa di eruzione sulla pelle (rash cutaneo), comparsa di piccole macchie rosse sulla pelle (porpora), o macchie con papule (eruzione maculopapulosa), prurito, orticaria; debolezza ai muscoli, dolori alle articolazioni (artralgia) o ai muscoli (mialgia);
- aumento del volume delle mammelle nei maschi (ginecomastia), produzione di latte dalle mammelle (galattorrea), problemi di erezione;
- aumento dei livelli di prolattina, alterazioni degli esami del fegato;
- alterazione della tolleranza al glucosio.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se ~~si~~ manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio ~~rivolgersi, si rivolga~~ al medico o al farmacista. ~~Lei può inoltre segnalare gli~~ Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati ~~possono, inoltre, essere segnalati~~ direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili". ~~La segnalazione degli~~ Segnalando gli effetti indesiderati ~~contribuisce lei può contribuire~~ a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**SCADENZA E CONSERVAZIONE**

Scadenza: vedere

**5. Come conservare ISOPTIN**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato all'ultimo giorno di quel mese.

Attenzione: non utilizzare il

Questo medicinale dopo la data non richiede alcuna condizione particolare di scadenza riportata sulla confezione conservazione.

~~I medicinali non devono essere gettati~~ Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

## **COMPOSIZIONE**

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene ISOPTIN**

Il principio attivo è: verapamil cloridrato.

Una compressa rivestita contiene: ~~Verapamil cloridrato 40,0 mg.~~ Eccipienti di verapamil cloridrato.

Gli altri componenti sono: amido di mais, amido di patata, calcio carbonato, cera montana glicolata, acacia, lattosio monoidrato, magnesio stearato, povidone, saccarosio, silice colloidale anidra, croscarmellosa sodica, talco, titanio diossido, ossido di ferro giallo.

## **FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

~~Comprese rivestite,~~ **Descrizione dell'aspetto di ISOPTIN e contenuto della confezione**

Questo medicinale è disponibile in confezioni da 30 compresse da 40 mg rivestite.

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

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

BGP Products S.r.l. - Viale Giorgio Ribotta 11, 00144 Roma (RM)

## **PRODUTTORE**

### **Produttore**

Famar L'Aigle - Francia

*Rilascio del lotto anche presso:*

AbbVie S.r.l. - Campoverde (LT) (solo rilascio del lotto)

~~Revisione del~~ **Questo** foglio illustrativo ~~da parte dell'Ag~~ **enzia Italiana del Farmaco**

~~Luglio 2015~~ è stato aggiornato il 02-2016