

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Verogalid ER 240 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje verapamili hydrochloridum 240 mg .

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 25,4 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Verogalid ER: oválné potahované tablety barvy slonové kosti s půlicí rýhou. Na jedné straně je vyraženo 73/00 a na druhé straně "TEVA".

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Verapamil-hydrochlorid je indikován u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nad 50 kg k léčbě:

1) Ischemické choroby srdeční (nedostatečné zásobení myokardu kyslíkem) zahrnující:

- chronickou stabilní anginu pectoris,
- nestabilní anginu pectoris (akcelerovaná angina, klidová angina),
- vazospastickou anginu pectoris (Prinzmetalova angina, variantní angina),
- anginu pectoris při stavech po infarktu myokardu u pacientů bez srdečního selhání, nejsou-li indikovány beta blokátory

2) Pro léčbu srdečních arytmií:

Paroxysmální supraventrikulární tachykardie, fibrilace a/nebo flutter síní se zrychlením AV převodu (kromě WPW syndromu nebo Lown-Ganong-Levinova syndromu).

3) K léčbě hypertenze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování verapamil-hydrochloridu je třeba přizpůsobit individuálnímu stavu pacienta a závažnosti onemocnění. Dlouhodobá klinická zkušenost s užíváním přípravku ukazuje, že průměrná denní dávka pro všechny indikace je mezi 240 mg a 360 mg.

Při dlouhodobé léčbě by neměla být překročena denní dávka 480 mg; krátkodobé zvýšení dávky je možné.

U pacientů vyžadujících vyšší dávky (např. 240 mg – 480 mg verapamil-hydrochloridu denně) by měly být spíše používány přípravky s vhodnějším obsahem léčivé látky.

Dospělá populace

Ischemická choroba srdeční, paroxysmální supraventrikulární tachykardie, flutter síní a fibrilace síní:

Doporučená dávka je 120 mg až 480 mg verapamil- hydrochloridu /den v jedné dávce nebo rozdělených do dvou dílčích dávek

Hypertenze:

Doporučená dávka je 120 mg až 480 mg verapamil- hydrochloridu /den v jedné dávce nebo rozdělených do dvou dílčích dávek

Porucha funkce jater a starší pacienti

U pacientů s poruchou funkce jater je vzhledem ke zpomalenému metabolismu léku účinek verapamil- hydrochloridu zesílený v závislosti na závažnosti jaterní dysfunkce, která vede k zesílení a prodloužení účinku verapamil- hydrochloridu. U pacientů s poruchou funkce jater proto musí být dávkování přizpůsobeno se zvláštní opatrností. Léčba by měla být zahájena nízkými úvodními dávkami.

Pacienti, kteří pravděpodobně dosahují uspokojivé odpovědi při nízkých dávkách (např. pacienti s poruchou funkce jater nebo starší pacienti), by měli užívat tablety se 40 mg verapamil- hydrochloridu.

Způsob podání

Tablety se užívají celé, nesmějí se cucat, žvýkat nebo drtit a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody, nesmí se pít grapefruitová šťáva!), pokud možno při jídle nebo krátce po něm.

Délka léčby

Délka léčby není omezena, přípravek lze podávat dlouhodobě.

Ukončení léčby

Podávání verapamil- hydrochloridu by nemělo být po dlouhodobém užívání náhle přerušeno. Doporučuje se postupné snižování dávky.

Pediatrická populace

Vzhledem k vysokému obsahu léčivé látky je tento přípravek určen k léčbě dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nad 50 kg.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kardiogenní šok
- Akutní infarkt myokardu s komplikacemi jako jsou např. těžká hypotenze, bradykardie nebo levostranné srdeční selhání
- AV blok II. nebo III. stupně (kromě pacientů s kardiostimulátorem)
- Syndrom chorého sinu (sick sinus syndrom, kromě pacientů s kardiostimulátorem)
- Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí pod 35 % a/ nebo plicní tlak v zaklínění nad 20 mm Hg (pokud není sekundární k supraventrikulární tachykardii citlivé na terapii verapamil- hydrochloridem).
- Fibrilace a/nebo flutter síní v přítomnosti akcesorní převodní dráhy (např. Wolff-Parkinson-White syndrom, Lown-Ganong-Levinův syndrom). U těchto pacientů hrozí, že se u nich vyvine komorová tachyarytmie včetně fibrilace komor, pokud se podává verapamil- hydrochlorid.
- Kombinace s ivabradinem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Srdeční blok/ AV blok I. Stupně/ bradykardie/ asystolie

Verapamil- hydrochlorid ovlivňuje AV a SA uzly a prodlužuje AV převodní čas. Je třeba opatrnosti, rozvoj AV bloku II. a III. stupně (kontraindikace) nebo univaskulárního, bifascikulárního nebo

trifascikulárního bloku vyžaduje vysazení verapamil-hydrochloridu a zavedení patřičné terapie, pokud je zapotřebí.

Verapamil-hydrochlorid ovlivňuje AV a SA uzly a zřídka může vést k AV bloku II. nebo III. stupně, bradykardii a v extrémním případě k asystolii. Pravděpodobnost výskytu je vyšší u pacientů se syndromem chorého sinu (onemocnění SA uzlu), který je častější u starších pacientů.

U pacientů bez syndromu chorého sinu je asystolie obvykle krátkodobá (několik sekund nebo méně) se spontánním návratem k AV nodálnímu rytmu nebo normálnímu sinusovému rytmu. Pokud k tomu nedojde okamžitě, je nutné okamžité zavedení patřičné terapie (viz bod 4.8).

Antiarytmika, beta-blokátory

Vzájemná potenciace kardiovaskulárních účinků (AV blok vyššího stupně, vyšší stupeň zpomalení srdečního rytmu, vyvolání srdečního selhání a potenciace hypotenze). U pacientů užívajících současně oční kapky obsahující timolol (beta-adrenergní blokátor) a verapamil-hydrochlorid perorálně byla pozorována asymptomatická bradykardie (36 tepů/ min) s putujícím síňovým zdrojem vzruchů.

Digoxin

Pokud je verapamil-hydrochlorid podáván současně s digoxinem, snižte dávkování digoxinu (viz bod 4.5).

Srdeční selhání

Pacienti se srdečním selháním s ejekční frakcí vyšší než 35% by měli být před začátkem léčby verapamil-hydrochloridem kompenzováni a v průběhu léčby adekvátně léčeni.

Hypotenze

Intravenózní verapamil-hydrochlorid často způsobuje pokles krevního tlaku pod výchozí hodnoty, který je obvykle přechodný a asymptomatický, ale může vyvolávat závratě.

Inhibitory HMG-CoA reduktázy („Statiny“)

Viz bod 4.5.

Poruchy neuromuskulárního přenosu

Verapamil hydrochlorid by měl být užíván s opatrností u chorob, kde je postižen neuromuskulární přenos (myasthenia gravis, Lambert-Eatonův syndrom, pokročilá Duchennova svalová dystrofie).

Ostatní

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ačkoliv velké srovnávací studie prokazují, že poškození renálních funkcí u pacientů v konečném stádiu renálního selhání nemá na farmakokinetiku verapamil-hydrochloridu žádný vliv, některá hlášení z praxe naznačují, že by verapamil-hydrochlorid měl být u pacientů s poškozením renálních funkcí podáván s opatrností a pacienty je třeba pravidelně sledovat.

Verapamil-hydrochlorid nelze odstranit hemodialýzou.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zapotřebí používat s opatrností (viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek obsahuje 25,4 mg sodíku v tabletě, což odpovídá 1,27 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V *in vitro* studiích zaměřených na metabolismus se ukázalo, že verapamil-hydrochlorid je metabolizován

prostřednictvím cytochromu P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18. Ukázalo se, že verapamil-hydrochlorid je inhibítozem enzymů CYP3A4a P-glykoproteinu (P-gp). Klinicky významné interakce byly hlášeny s inhibitory CYP3A4, které vyvolaly zvýšení plazmatických hladin verapamil-hydrochloridu, zatímco induktory CYP3A4 vyvolaly snížení plazmatických hladin verapamil-hydrochloridu. Pacienti by proto měli být sledováni s ohledem na lékové interakce.

Souběžné podávání verapamilu a léčivých přípravků primárně metabolizovaných prostřednictvím cytochromu CYP3A4 nebo přípravků, které jsou substráty P-gp, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím souběžně podávaných léčivých přípravků. Vyšší plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků mohou vést ke zvýšení nebo prodloužení terapeutických účinků nebo nežádoucích účinků.

Následující tabulka uvádí seznam možných lékových interakcí, dle jejich vlivu na farmakokinetiku:

Souběžně užívaný léčivý přípravek	Možný účinek na verapamil-hydrochlorid nebo souběžně užívaný léčivý přípravek	Poznámka
<i>Alfa blokátory</i>		
Prazosin	zvýšení C _{max} prazosinu (~ 40%), bez efektu na poločas	Aditivní hypotenzní efekt.
Terazosin	zvýšení AUC (~24%) a C _{max} terazosinu (~25%)	
<i>Antiarytmika</i>		
Flekainid	minimální efekt na plazmatickou clearance flekainidu (<~10 %), žádný efekt na plazmatickou clearance verapamil-hydrochloridu	Viz bod 4.4.
Chinidin	snížení perorální clearance chinidinu (~35%)	Hypotenze. U pacientů s hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií se může vyskytnout plicní edém.
<i>Antiastmatika</i>		
Theofylin	snížení perorální a systémové clearance o ~20%	Snížení clearance bylo nižší u kuřáků (~11%).
<i>Antikonvulziva / Anti-epileptika</i>		

Karbamazepin	zvýšení AUC karbamazepinu (~46%) u pacientů s refrakterní parciální epilepsií	Zvýšené hladiny karbamazepinu. Může způsobovat nežádoucí účinky způsobené karbamazepinem jako diplopie, bolesti hlavy, ataxii nebo závratě.
Fenytoin	Snížení plazmatických koncentrací verapamil-hydrochloridu	
<i>Antidepresiva</i>		
Imipramin	zvýšení AUC imipraminu (~15%)	Žádný vliv na hladinu aktivního metabolitu desipraminu.
<i>Antidiabetika</i>		
Glibenklamid	zvýšení $C_{\max}$ (~28%), AUC (~26%) glibenklamidu	

Metformin	Současné podávání verapamilu s metforminem může snížit účinnost metforminu	
Léky proti dně		
Kolchicin	zvýšení AUC kolchicinu (~2,0krát) a C _{max} terazosinu (~1,3krát)	Snižte dávku kolchicinu (viz SPC kolchicinu).
Antiinfektiva		
Klarithromycin	možné zvýšení hladin verapamil-hydrochloridu	
Erythromycin	možné zvýšení hladiny verapamil-hydrochloridu	
Rifampicin	snížení AUC (~97%), C _{max} (~94%) a perorální dostupnosti (~92%) verapamil-hydrochloridu	Může být snížen účinek snížení tlaku.
Telithromycin	možné zvýšení hladiny verapamil-hydrochloridu	
Antineoplastika		
Doxorubicin	zvýšení AUC (104%) a C _{max} (61%) doxorubicinu při perorálním podání verapamil-hydrochloridu	U pacientů s malobuněčným karcinomem plic.
	bez významných změn ve farmakokinetice doxorubicinu při intravenózním podání verapamil-hydrochloridu	U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.
Barbituráty		
Fenobarbital	zvýšení perorální clearance verapamil-hydrochloridu (~5krát)	
Benzodiazepiny a jiná anxiolytika		
Buspiron	zvýšení AUC a C _{max} buspironu o ~3,4krát	
Midazolam	zvýšení AUC (~3krát) a C _{max} (~2krát) midazolamu	
Beta blokátory		
Metoprolol	zvýšení AUC (~32,5%) a C _{max} (~41%) metoprololu u anginosních pacientů	Viz bod „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“.
Propranolol	zvýšení AUC (~65%) a C _{max} (~94%) propranololu u anginosních pacientů	
Srdeční glykosidy		

Digitoxin	snížení celkové tělové clearance (~27%) a mimoledvinové clearance (~29%) digitoxinu	
-----------	---	--

Digoxin	zdraví jedinci: zvýšení $C_{\max}$ digoxinu o ~44%, zvýšení C_{12h} digoxinu o ~53%, zvýšení C_{ss} digoxinu o ~44% a zvýšení AUC digoxinu o ~50%	Snižte dávku digoxinu. Viz bod „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“.
Antagonisté H2 receptorů		
Cimetidin	zvýšení AUC R- (~25%) a S- (~40%) verapamil-hydrochloridu s korespondujícím snížením clearance R- a S- verapamil-hydrochloridu	
Imunologika/ Imunosupresiva		
Cyklosporin	zvýšení AUC, C_{ss} a $C_{\max}$ cyklosporinu o ~45%	
Everolimus	Everolimus: zvýšení AUC ~3,5 krát a zvýšení $C_{\max}$ ~2,3krát verapamil-hydrochlorid: zvýšení C_{through}	Stanovení koncentrace a upravení dávky everolimu je nezbytné.
Sirolimus	Sirolimus: zvýšení AUC ~2,2krát S-verapamil-hydrochlorid zvýšení AUC	Stanovení koncentrace a upravení dávky sirolimu je nezbytné.
Takrolimus	možné zvýšení hladin takrolimu	
Hypolipidemika (HMG COA inhibitory reduktázy)		
Atorvastatin	možné zvýšení hladin atorvastatinu zvýšení AUC verapamil-hydrochloridu o ~43%	
Lovastatin	možné zvýšení hladin lovastatinu zvýšení AUC verapamil-hydrochloridu (~63%) a $C_{\max}$ (~32%)	
Simvastatin	zvýšení AUC (~2,6 krát) a $C_{\max}$ (~4,6krát) simvastatinu	
Agonisté serotoninových receptorů		
Almotriptan	zvýšení AUC (~20%) a zvýšení $C_{\max}$ (~24%) almotriptanu	
Urikosurika		
Sulfinpyrazon	zvýšení perorální clearance (~3krát) a snížení biodostupnosti (~60%) verapamil-hydrochloridu	Může být snížen účinek snížení tlaku.
Antikoagulancia		

Dabigatran	zvýšení C _{max} dabigatranu (přibližně o 90 %) a AUC (přibližně o 70 %)	Možné zvýšení rizika krvácení. Při souběžném podávání s verapamilem může být nutné snížení dávky dabigatranu (viz SmPC dabigatranu)
Ostatní přímo působící perorální antikoagulanty (DOACs)	Očekává se, že systémová biologická dostupnost DOACs, které jsou substráty P-gp a/nebo jsou metabolizovány cytochromem CYP3A4, bude při současném podání verapamilu zvýšena.	Některé údaje naznačují možné zvýšení rizika krvácení, zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory. Při souběžném podávání s verapamilem může být nutné snížení dávky DOACs (viz SmPC antikoagulantů)
Jiné		
Grapefruitový džus	zvýšení AUC R- (~49%) a S- (~37%) verapamil-hydrochloridu zvýšení C _{max} R- (~75%) a S- (~51%) verapamil-hydrochloridu	Poločas eliminace a clearance u ledvin není ovlivněna. Grapefruitový džus by proto neměl být požit spolu s verapamil-hydrochloridem.
Třezalka tečkovaná	snížení AUC R- (~78%) a S- (~80%) verapamil-hydrochloridu s korespondujícím poklesem C _{max} verapamil-hydrochloridu	

Jiné lékové interakce a další informace o lékových interakcích

Vzhledem k potencování účinku verapamil-hydrochloridu na snížení srdeční frekvence je současné podávání s ivabradinem kontraindikováno (viz bod 4.3).

HIV antivirotika

V závislosti potenciálu metabolické inhibice některých HIV antivirotik, jako je ritonavir, mohou být plazmatické koncentrace verapamil-hydrochloridu zvýšené. Je zapotřebí opatrnosti nebo by měly být dávky verapamil-hydrochloridu sníženy.

Lithium

Zvýšení neurotoxicity lithia bylo hlášeno při současné léčbě verapamil-hydrochloridu s lithiem s žádnou změnou nebo zvýšením sérových hladin lithia. Zvýšení verapamil-hydrochloridu nicméně mělo vliv na snížení sérových hladin lithia u pacientů užívajících chronicky perorálně stabilní lithium. Pacienti, kteří užívají oba léky, by měli být pečlivě sledováni.

Neuromuskulární blokátory

Klinická data a studie na zvířatech naznačují, že verapamil-hydrochlorid může zesilovat aktivitu neuromuskulárních blokátorů (kurareformní a depolarizující). Snížení dávek verapamil-hydrochloridu a/ nebo neuromuskulárních blokátorů může být při současném podávání nezbytné.

Kyselina acetylsalicylová

Zvýšená tendence ke krvácení.

Ethanol (alkohol)

Zvýšení plazmatických hladin ethanolu.

Inhibitory HMG Co-A reductázy („statiny“)

Léčba inhibitory HMG Co-A reductázy (např. simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin) u pacientů, kteří užívají verapamil-hydrochlorid by měla být zahájena nejvyšší možnou dávkou a titrována nahoru.

Jestliže je verapamil-hydrochlorid přidán do léčby pacientům, kteří už inhibitory HMG Co-A reduktázy (např. simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin) užívají, je třeba zvážit snížení dávky statinů a retitrovat je oproti plazmatickým koncentracím cholesterolu.

Fluvastatin, pravastatin a rosuvastatin nejsou metabolizovány enzymy CYP3A4 a je málo pravděpodobné, že interagují s verapamil-hydrochloridem.

Antihypertenziva, diuretika, vasodilatátory

Potenciace hypotenzního efektu

Antikoagulancia

Při současném podání perorálního verapamil-hydrochloridu s dabigatran-etexilátem (150 mg), P-gp substrát, se zvýšila C_{max} a AUC dabigatranu, avšak rozsah této změny se lišil v závislosti načasování podání a lékové formě verapamil-hydrochloridu. Současné podání verapamil-hydrochloridu 240 mg s prodlouženým uvolňováním, ve stejnou dobu jako dabigatran-etexilátu, vedlo ke zvýšení expozice vůči dabigatranu (zvýšení C_{max} přibližně o 90 % a AUC přibližně o 70 %).

Při kombinaci verapamil-hydrochloridu s dabigatran-etexilátem se doporučuje pacienty pečlivě sledovat, zejména při výskytu krvácení a to zvláště u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin.

Ostatní přímo působící perorální antikoagulancia (DOACs)

Očekává se, že systémová biologická dostupnost DOACs, které jsou substráty P-gp a/nebo jsou metabolizovány cytochromem CYP3A4, bude při současném podání verapamilu zvýšena. Některé údaje naznačují možné zvýšení rizika krvácení, zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory. Při souběžném podávání s verapamilem může být nutné snížení dávky přímých perorálních antikoagulancií (další informace o dávkování jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku perorálních antikoagulancií).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Teratogenní efekt

Adekvátní údaje o podávání verapamil-hydrochloridu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímý nebo nepřímý škodlivý efekt s ohledem na reprodukční toxicitu. Protože reprodukční studie na zvířatech nelze vždy uplatňovat i u lidí, tento léčivý přípravek by neměl být v těhotenství užíván, pokud to není zcela nezbytně nutné.

Kojení

Verapamil-hydrochlorid prochází placentární bariérou a může být při porodu zjištěn v umbilikální krvi.

Verapamil-hydrochlorid je vylučován do mateřského mléka. Omezené údaje o podávání přípravku u lidí, vycházející z užívání perorální formy přípravku, prokázaly, že poměrná dávka pro dítě je nízká (0,1-1% dávky užití matkou perorálně) a podávání verapamil-hydrochloridu souběžně s kojením je možné. Z důvodu možného rizika závažných nežádoucích účinků u kojených dětí by však verapamil-hydrochlorid měl být při kojení podán pouze tehdy, pokud je jeho podání pro zdraví matky nezbytné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kvůli svému antihypertenznímu efektu a v závislosti na individuální odpovědi pacienta na léčbu může přípravek ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla, obsluhovat stroje nebo pracovat za zvýšených bezpečnostních podmínek. To platí zejména na začátku léčby, při zvyšování dávky nebo při změně léčby a rovněž při současné konzumaci alkoholu. Verapamil-hydrochlorid může zvýšit hladinu alkoholu v krvi a zpomalit jeho eliminaci. Z tohoto důvodu může být účinek alkoholu zvýšený.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly při užívání verapamil-hydrochloridu zaznamenány z klinických studií, během postmarketingových studií nebo klinických studií fáze IV a jsou rozděleny podle tříd orgánových systémů.

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy, závratě, gastrointestinální poruchy jako nauzea, zácpa a bolesti břicha, dále bradycardie, tachykardie, palpitace, hypotenze, zčervenání kůže, periferní edém a únava.

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií s verapamil-hydrochloridem a post-marketingových aktivit:

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy				hyperkalémie
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy závratě		parestézie třes	extrapyramidové poruchy, paralýza (kvadruparéza) ¹ , záchvaty parestézie
Psychiatrické poruchy			somnolence	
Poruchy ucha			tinnitus	vertigo
Srdeční poruchy	bradykardie	palpitace tachykardie		AV blok I., II., III. stupně, srdeční selhání, sinusová zástava, sinusová

				bradykardie, asystola
Cévní poruchy	zčervenání kůže hypotenze			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				bronchospasmus dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	zácpa, nausea	bolest břicha	zvracení	abdominální dyskomfort, gingivální hyperplazie, ileus
Poruchy kůže a podkožní tkáň			hyperhidróza	angioneurotický edém, Stevens – Johnsonův syndrom, Erythema multiforme, alopecie, svědění, pruritus, purpura, makulopapulózní vyrážka, urtika
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				artralgie, svalová slabost, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest				selhání ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu				erektilní dysfunkce, galaktorea, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	únava		
Vyšetření				zvýšení hladiny prolaktinu v krvi, zvýšení jaterních enzymů

¹ Z postmarketingového období byl hlášen jeden případ paralýzy (kvadraparéza), související s užíváním kombinace verapamil-hydrochloridu a kolchicinu. Tato příhoda mohla být způsobena kolchicinem, jež překročil hematoencefalickou bariéru v důsledku inhibice CYP3A a P-gp, způsobené verapamil-hydrochloridem. Viz bod 4.5-

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Hypotenze, bradykardie až na vyšší stupeň AV bloku, srdeční zástava, hyperglykemie, strnulost a metabolická acidóza, syndrom akutní dechové tísně.

Při předávkování se vyskytly i případy s fatálním koncem.

Léčba

Léčba předávkování verapamil-hydrochloridem by měla být hlavně podpůrná podpůrná a individuální. Beta-adrenergní stimulanty a/ nebo parentálně podané kalcium (ve formě chloridu) byly s úspěchem použity při úmyslném předávkování verapamil-hydrochloridem. Klinicky významné hypotenzní reakce nebo AV blok vysokého stupně by měl být léčen vasopresory nebo srdeční stimulací.

Asystolie by měla být řešena obvyklými metodami včetně beta-agrenergí stimulace (např. isoproterenol hydrochlorid), jinými vazopresory nebo kardiopulmonální resuscitací.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

selektivní blokátory kalciových kanálů s přímým

kardiálním účinkem, fenylalkylaminové deriváty

ATC kód: C08DA01

Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti

Verapamil-hydrochlorid inhibuje vstup vápníkových iontů (a případně i iontů sodíku) do buněk svaloviny myokardu a do buněk hladké svaloviny cévní stěny. Antiarytmický účinek verapamil-hydrochloridu nastává patrně díky jeho účinku na otevření pomalého kanálu v buňkách srdečního konduktivního systému.

Elektroaktivita prostřednictvím sinoatriálních (SA) a atrioventrikulárních uzlů závisí ve značné míře na převodu kalciového vzruchu pomalým kanálem. Tím, že verapamil inhibuje tento vzruch, zpomaluje rovněž AV převod a prodlužuje refrakterní periodu v AV uzlu. U pacientů s atriální fibrilací a rychlou ventrikulární reakcí tento účinek vede ke snížení rychlosti ventrikulární reakce. Tím, že zabrání mechanismu reentry v AV uzlu, u pacientů s paroxysmální supraventrikulární tachykardií (PSVT) včetně pacientů s Wolf-Parkinson-Whitovým syndromem, může verapamil-hydrochlorid obnovit normální sinusový rytmus. Verapamil-hydrochlorid nemá žádný účinek na vodivost přes bypassové cesty.

Klinická účinnost a bezpečnost

Verapamil-hydrochlorid nemění normální akční potenciál síní nebo vedení vzruchu srdeční komorou, ale snižuje amplitudu, rychlost depolarizace a přenos vzruchu ve stlačených síňových tkáních. V izolovaném králičím srdci koncentrace verapamil-hydrochloridu, které zřetelně ovlivňují tkáň SA uzlů nebo tkáň v horní či střední oblasti AV uzlu, mají jen velmi malý účinek v dolní oblasti AV uzlu

(oblast NH) a vůbec žádný účinek na síňový akční potenciál nebo Hisův svazek. Verapamil-hydrochlorid nevyvolává periferní arteriální spasmus ani nemění hladinu vápníku v séru. Verapamil-hydrochlorid snižuje afterload (dotížení) a kontraktilitu myokardu. U většiny pacientů, včetně těch, kteří trpí organickým srdečním onemocněním, je negativní inotropní účinek verapamil-hydrochloridu vykompenzován snížením afterloadu a srdeční index se obvykle nesníží. Avšak u pacientů se středně těžkou a těžkou srdeční dysfunkcí (pulmonální tlak nad 20 mm Hg, ejekční frakce méně než 35%) může dojít k akutnímu zhoršení srdečního selhání. Největší terapeutické účinky se objevují tři až pět minut po injekční dávce verapamil-hydrochloridu. Běžně používané dávky 5 a 10 mg hydrochloridu Verapamil-hydrochloridu vyvolají přechodné, zpravidla asymptomatické snížení normálního systémového arteriálního tlaku, systémové cévní rezistence a kontrakility; plnicí tlak levé srdeční komory se poněkud zvýší.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hydrochlorid verapamil-hydrochloridu je racemická směs obsahující stejný díl R- enantiomeru a S- enantiomeru. Verapamil-hydrochlorid je rozsáhle metabolizován. Norverapamil je jeden z 12 metabolitů identifikovaný v moči, má 10 až 20% farmakologické aktivity verapamil-hydrochloridu a tvoří až 6% vyloučeného přípravku. Plazmatické koncentrace norverapamilu a verapamil-hydrochloridu v ustáleném stavu jsou podobné. Ustálený stav nastupuje po opakovaném jednodenním podávání za tři až čtyři dny.

Absorpce

Více než 90 % verapamil-hydrochloridu se po perorálním podání rychle vstřebává z tenkého střeva. Střední systémová dostupnost nezměněné sloučeniny po jedné dávce verapamil-hydrochloridu je 22% a SR verapamilu je asi 33% v důsledku značného first-pass metabolismu jater. Biologická dostupnost je při opakovaném podání dvakrát vyšší. Nejvyšší hladiny verapamil-hydrochloridu v plazmě je dosaženo za jednu až dvě hodiny po podání. Nejvyšší koncentrace norverapamilu v plazmě je dosažena čtyři hodiny po IR a pět hodin po SR podání. Potrava nemá na biologickou dostupnost žádný vliv.

Distribuce

Verapamil-hydrochlorid je široce distribuován tkáněmi, distribuční objem se u zdravých subjektů pohybuje od 1,8 – 6,8 L/kg. Vazba verapamil-hydrochloridu na plazmatické bílkoviny je přibližně 90%. Metabolismus (všech lékových forem)

Verapamil-hydrochlorid je rozsáhle metabolizován. Metabolické studie in vitro ukazují, že verapamil-hydrochlorid je metabolizován cytochromy P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18.

U zdravých mužů perorálně podávaný hydrochlorid verapamil-hydrochloridu prochází rozsáhlou biotransformací v játrech, kdy bylo identifikováno 12 metabolitů, převážně jen ve stopovém množství. Většina metabolitů byla identifikována jako N a O-dealkylované produkty verapamil-hydrochloridu. Z těchto metabolitů pouze norverapamil má nezanedbatelný farmakologický účinek (asi 20% účinku původní sloučeniny), který byl pozorován ve studii prováděné na psech.

Eliminace

Po intravenózní infuzi je verapamil-hydrochlorid eliminován exponenciálně s rychlým nástupem rané distribuční fáze (poločas je asi 4 minuty) a pomalejší konečnou fází eliminace (poločas je dvě až pět hodin). Po perorálním podání je eliminační poločas tři až sedm hodin. Přibližně 50% podané dávky se vyloučí

během 24 hodin ledvinami, 70% zhruba za pět dní. Maximálně 16 % dávky se vyloučí ve stolici. Přibližně 3 % až 4% renálně eliminovaného přípravku je vyloučeno v nezměněné formě. Celková clearance verapamil-hydrochloridu je téměř stejně rychlá jako průtok krve játry, přibližně 1 L/h/kg (rozmezí 0,7-1,3 L/h/kg).

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace:

Údaje o farmakokinetice u dětských pacientů jsou omezené. Po intravenózním podání dávky byl střední poločas verapamil-hydrochloridu 9,17 hodin a střední clearance byla 30 L/h, zatímco u dospělého člověka

o váze 70 kg to bylo zhruba 70 L/h. Plazmatické koncentrace v ustáleném stavu jsou u dětské populace ve srovnání s dospělými v případě perorálního podání poněkud nižší.

Starší pacienti:

Vyšší věk může mít vliv na farmakokinetiku verapamil-hydrochloridu podávaného pacientům s hypertenzí. Eliminační poločas může být u starších pacientů delší. Bylo zjištěno, že antihypertenzní účinek verapamil-hydrochloridu není závislý na věku.

Renální insuficience:

Zhoršená funkce ledvin nemá na farmakokinetiku verapamil-hydrochloridu žádný vliv, jak ukázaly komparativní studie u pacientů s terminálním selháním ledvin a subjektů se zdravými ledvinami. Verapamil-hydrochlorid ani norverapamil není hemodialýzou významně odstraňován.

Hepatická insuficience:

U pacientů s poškozenou funkcí jater je poločas verapamil-hydrochloridu prodloužen v důsledku nižší orální clearance a vyššímu distribučnímu objemu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční studie byly provedeny na králících a potkanech, kterým byl podáván verapamil-hydrochlorid perorálně, přičemž denní dávka činila u králíků 1,5 krát více (15 mg/kg/den) a u potkanů 6 krát více (60 mg/kg/den) než je denní dávka podávaná lidem. Žádné důkazy teratogenity nebyly zjištěny. U potkanů je však tato mnohonásobně vyšší dávka embryocidní a zpomalila růst a vývoj plodu patrně kvůli nežádoucím účinkům, jež se projeví ve sníženém přírůstku hmotnosti matek. Ukázalo se také, že tato perorální dávka způsobuje u potkanů hypotenzi.

Avšak adekvátní řádně kontrolované studie těhotných žen nejsou k dispozici.

Bezpečnost verapamil-hydrochloridu je ověřena dlouhodobým používáním v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-alginát

Mikrokryсталická celulóza

Povidon

Magnesium-stearát.

Potahová soustava Opadry YS-1-7006 bezbarvá:

Hypromelosa 2910

Macrogol 400

Macrogol 8000

Potahová soustava Opadry Y-5-12577 žlutá :

Hypromelosa 2910

Hyprolosa

Oxid titaničitý (E171)

Macrogol 400

Hlinitý lak chinolové žlutí (E104)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Verogalid ER - 60, 100, 500 tablet

HDPE lahvička: Uchovávejte při teplotě do 25 °C v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Verogalid ER - 30 tablet

a) HDPE lahvička: Uchovávejte při teplotě do 25 °C v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

b) Blistr: Uchovávejte blistr v krabičce při teplotě do 25 °C, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Pro velikost balení: Verogalid ER - 60, 100, 500 tablet

HDPE lahvička opatřená hliníkovým uzávěrem, krabička

Pro velikost balení: Verogalid ER - 30 tablet

a) HDPE lahvička, PP dětský uzávěr s těsnicí vložkou, štítek, krabička

b) PVC/PVDC/Al blistr, krabička

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/977/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22.10.1997 / 25.3.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2021