

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Isoptin 40 mg potahované tablety
Isoptin 80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Verapamili hydrochloridum 40 mg resp. 80 mg v 1 potahované tabletě.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku:

Isoptin 40 mg: kulaté, bikonvexní, bílé, potahované tablety o průměru 7,2 mm, na jedné straně vyraženo 40, na druhé straně logo firmy.

Isoptin 80 mg: kulaté, bikonvexní, bílé, potahované tablety o průměru 10 mm, na jedné straně vyraženo ISOPTIN 80, na druhé straně KNOLL nad půlicí rýhou. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Verapamil hydrochlorid je indikován u dospělých, dospívajících a dětí od 3 let 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 verapamil-hydrochloridu je třeba přizpůsobit individuálním vlastnostem 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. Z hlediska délky trvání léčby neexistuje žádné omezení. Užívání verapamil-hydrochloridu by nemělo být po dlouhodobém užívání náhle přerušeno. Doporučuje se postupné snižování dávky.

U pacientů s poruchou funkce jater je vzhledem ke zpomalenému metabolismu léku účinek verapamil-hydrochloridu zesílený nebo zeslabený v závislosti na závažnosti jaterní dysfunkce, která vede k zesílení a prodloužení účinku verapamil-hydrochloridu.

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:
120 mg až 480 mg rozdělených do tří nebo čtyř denních dávek

Hypertenze:

120 mg až 480 mg rozdělených do tří denních dávek

Speciální populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost verapamil-hydrochloridu byla u dětí stanovena:

- do 6 let: 80 mg až 120 mg Isoptinu rozdělených do dvou až tří denních dávek.
- 6 – 14 let: 80 mg až 360 mg Isoptinu rozdělených do dvou až čtyř denních dávek.

Porucha funkce ledvin

Současná dostupná data jsou popsána v sekci „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“. U pacientů s poruchou funkce ledvin musí být verapamil-hydrochlorid používán se zvláštní opatrností a pacienti musí být pečlivě sledováni.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je vzhledem ke zpomalenému metabolismu léku účinek verapamil-hydrochloridu zesílený nebo zeslabený v závislosti na závažnosti jaterní dysfunkce, která vede k zesílení a prodloužení účinku verapamil-hydrochloridu. U pacientů s poškozenými jaterními funkcemi proto musí být dávkování přizpůsobeno se zvláštní opatrností. Léčba by měla být zahájena nízkými úvodními dávkami (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Způsob podání

Pouze pro perorální použití.

Tablety by měly být užívány celé, bez cucání nebo žvýkání, s dostatečným množstvím tekutiny, pokud možno při jídle nebo krátce po něm.

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 verapamilem). Fibrilace a/nebo flutter síní v přítomnosti akcesorní převodní dráhy (např. Wolff-Parkinson-White syndrom, Lown-Ganong-Levine 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 unifascikulárního, bifascikulárního nebo trifascikulárního bloku vyžaduje vysazení verapamilu-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 okamžitě zavedení patřičné terapie (viz bod Nežádoucí účinky).

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 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 verapamilem 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 verapamilu žádný vliv, některá hlášení z praxe naznačují, že by verapamil měl být u pacientů s poškozením renálních funkcí podáván s opatrností a pacienty je třeba pravidelně sledovat.

Verapamil nelze odstranit hemodialýzou.

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez 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 je inhibítoem enzymů CYP3A4 a 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 lék	Možný účinek na verapamil nebo souběžně užívaný lék	Poznámka
Alfa blokátory		
Prazosin	zvýšení C_{max} prazosinu (~40%), bez efektu na poločas	Aditivní hypotenzní efekt.
Terazosin	zvýšení AUC (~24%) a C_{max} terazosinu (~25%)	
Antiarytmika		
Flekainid	minimální efekt na plazmatickou clearance flekainidu (<~10 %), žádný efekt na plazmatickou clearance verapamilu	Viz bod 4.4.
Chinidin	snížení perorální clearance chinidinu (~35%)	Hypotenze. U pacientů s hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií se může vyskytnout plicní edém.
Antiastmatika		
Theofylin	snížení perorální a systémové clearance o ~20%	Snížení clearance bylo nižší u kuřáků (~11%).
Antikonvulziva/ Anti-epileptika		
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 verapamilu	
Antidepresiva		
Imipramin	zvýšení AUC imipraminu (~15%)	Žádný vliv na hladinu aktivního metabolitu desipraminu.
Antidiabetika		

Souběžně užívaný lék	Možný účinek na verapamil nebo souběžně užívaný lék	Poznámka
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 verapamilu	
Erythromycin	možné zvýšení hladiny verapamilu	
Rifampicin	snížení AUC (~97%), C_{max} (~ 94%) a perorální dostupnosti (~92%) verapamilu	Může být snížen účinek snížení tlaku.
Telithromycin	možné zvýšení hladiny verapamilu	
Antineoplastika		
Doxorubicin	zvýšení AUC (104%) a C_{max} (61%) doxorubicinu při perorálním podání verapamilu	U pacientů s malobuněčným karcinomem plic.
	bez významných změn ve farmakokinetice doxorubicinu při intravenózním podání verapamilu	U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním.
Barbituráty		
Fenobarbital	zvýšení perorální clearance verapamilu (~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%) verapamilu s korespondujícím snížením clearance R- a S-verapamilu	
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	Stanovení koncentrace a upravení dávky everolimu je nezbytné.
	Verapamil: zvýšení $C_{through}$ ~2,3krát	
Sirolimus	Sirolimus: zvýšení AUC ~2,2krát	Stanovení koncentrace a upravení dávky sirolimu je nezbytné.
	S-verapamil zvýšení AUC ~1,5krát	
Takrolimus	možné zvýšení hladin takrolimu	
Hypolipidemika (HMG COA inhibitory reduktázy)		
Atorvastatin	možné zvýšení hladin atorvastatinu zvýšení AUC verapamilu o ~43%	

Souběžně užívaný lék	Možný účinek na verapamil nebo souběžně užívaný lék	Poznámka
Lovastatin	možné zvýšení hladin lovastatinu zvýšení AUC verapamilu (~63%) a C _{max} (~32%)	
Simvastatin	zvýšení AUC (~2,6krát) 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%) verapamilu	Může být snížen účinek snížení tlaku.
Antikoagulancia		
Dabigatran	zvýšení C _{max} dabigatranu (přibližně o 180 %) a AUC (přibližně o 150 %)	Možné zvýšení rizika krvácení. Při souběžném podávání s verapamilem může být nutné snížení dávky dabigatranu (viz SmPC dabigatranu).
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 současné 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 antikoagulancií).
Jiné		
Grapefruitový džus	zvýšení AUC R- (~49%) a S- (~37%) verapamilu zvýšení C _{max} R- (~75%) a S- (~51%) verapamilu	Poločas eliminace a clearance u ledvin není ovlivněna. Grapefruitový džus by proto neměl být požit spolu s verapamilem.
Třezalka tečkovaná	snížení AUC R- (~78%) a S- (~80%) verapamilu s korespondujícím poklesem C _{max} verapamilu	

Jiné lékové interakce a další informace o lékových interakcích

Vzhledem k potencování účinku verapamilu 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 verapamilu zvýšené. Je zapotřebí opatrnosti nebo by měly být dávky verapamilu sníženy.

Lithium

Zvýšení neurotoxicity lithia bylo hlášeno při současné léčbě verapamil hydrochloridu s lithiem s žádnou změnou nebo zvýšením sérových hladin lithia. Zvýšení verapamil chloridu 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, by měla být zahájena nejnižší možnou dávkou a titrována nahoru. Jestliže je verapamil přidán do léčby pacientům, kteří už inhibitory HMG Co-A reductázy (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 verapamilem.

Antihypertenziva, diuretika, vasodilatátory

Potenciace hypotenzního efektu

Antikoagulancia

Při současném podání perorálního verapamilu 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 verapamilu. Pokud byl verapamil 120 mg s okamžitým uvolňováním podán jednu hodinu před jednou dávkou dabigatran-etexilátu, došlo ke zvýšení C_{max} přibližně o 180 % a AUC přibližně o 150 %. Pokud byl verapamil podán 2 hodiny před dabigatran-etexilátem, tak nebyly pozorovány žádné významné interakce (zvýšení C_{max} přibližně o 10 % a AUC přibližně o 20 %).

Při kombinaci verapamilu 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 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 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 užitá matkou perorálně) a podávání verapamilu souběžně s kojením je možné. Z důvodu možného rizika závažných nežádoucích účinků u kojených dětí by však verapamil 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 individuálních vlastnostech pacienta 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 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 verapamilu 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 bradykardie, tachykardie, palpitace, hypotenze, zčervenání kůže, periferní edém a únava.

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

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy				hyperkalémie
Poruchy imunitního systému				hypersensitivita
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy závratě		parestézie třes	extrapyramidové poruchy paralýza (kvadruparéza) ¹ záchvaty
Psychiatrické poruchy			somnolence	
Ušní poruchy			tinnitus	vertigo
Srdeční poruchy	bradykardie	Palpitace tachykardie		AV blok I., II., III. stupně srdeční selhání sinusová zástava sinusová bradykardie asystolie
Cévní poruchy	hypotenze zčervenání kůže			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Bronchospasmus dyspnoe

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Gastrointestinální poruchy	nausea zácpa	bolesti břicha	zvracení	abdominální dyskomfort gangivální hyperplazie ileus
Poruchy kůže a podkoží			hyperhidróza	angioneurotický edém Stevens – Johnsonův syndrom Erythema multiforme alopecie svědění vyrážka purpura pruritus makulopapulární vyrážka urtika
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně				svalová slabost myalgie artralgie
Poruchy ledvin a močových cest				selhání ledvin
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů				erektilní dysfunkce gynekomastie galaktorea
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	periferní edém	únava		
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde				zvýšení jaterních enzymů zvýšení hladiny prolaktinu v krvi

¹ Z postmarketingového období byl hlášen případ paralýzy (kvadruparéza), související s užíváním kombinace verapamilu a kolchicinu. Tato příhoda mohla být způsobena kolchicinem, jenž překročil hematoencefalickou bariéru v důsledku inhibice CYP3A a P-gp, způsobené verapamilem viz bod „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“.

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, hyperglykémie, 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 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-adrenergní stimulace (např. isoproterenol hydrochlorid), jinými vazopresory nebo kardiopulmonální resuscitací.

Kvůli možnému prodloužení absorpce přípravku s prodlouženým uvolňováním může být u pacienta zapotřebí sledování a hospitalizace až do 48 hod. Verapamil-hydrochlorid nelze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina – selektivní blokátory kalciového kanálu s přímým kardiálním účinkem, fenylalkylaminové deriváty

ATC kód: C08D A01

Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti

Verapamil inhibuje vstup vápníkových iontů (a případně i iontů sodíku) do buněk svaloviny myokardu a do buněk hladké svaloviny cévní stěny. Antiarytmický účinek verapamilu 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 obnovit normální sinusový rytmus. Verapamil nemá žádný účinek na vodivost přes bypassové cesty.

Klinická účinnost a bezpečnost

Verapamil 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 verapamilu, 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 nevyvolává periferní arteriální spazmus ani nemění hladinu vápníku v séru. Verapamil snižuje afterload (dotížení) a kontraktilitu myokardu. U většiny pacientů, včetně těch, kteří trpí organickým srdečním onemocněním, je negativní inotropní účinek verapamilu 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 verapamilu. Běžně používané dávky 5 a 10 mg hydrochloridu verapamilu vyvolávají přechodné, zpravidla asymptomatické snížení normálního systémového arteriálního tlaku, systémové cévní rezistence a kontraktility; plnicí tlak levé srdeční komory se poněkud zvýší.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

Více než 90 % verapamilu se po perorálním podání rychle vstřebává z tenkého střeva. Střední systémová dostupnost nezměněné sloučeniny po jedné dávce verapamilu 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 verapamilu 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 je široce distribuován tkáněmi, distribuční objem se u zdravých subjektů pohybuje od 1,8-6,8 l/kg. Vazba verapamilu na plazmatické bílkoviny je přibližně 90 %.

Metabolismus (všech lékových forem)

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

U zdravých mužů perorálně podávaný hydrochlorid verapamilu 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 verapamilu. 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 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 verapamilu je téměř stejně rychlá jako průtok krve játry, přibližně 1 l/h/kg (rozmezí 0,7-1,3 l/h/kg).

Zvláštní skupiny pacientů

Děti: Údaje o farmakokinetice u dětských pacientů jsou omezené. Po intravenózním podání dávky byl střední poločas verapamilu 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.

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

Renální insuficience: Zhoršená funkce ledvin nemá na farmakokinetiku verapamilu žádný vliv, jak ukázaly komparativní studie u pacientů s terminálním selháním ledvin a subjektů se zdravými ledvinami. Verapamil ani norverapamil není hemodialýzou významně odstraňován.

Hepatická insuficience: U pacientů s poškozenou funkcí jater je poločas verapamilu prodloužen v důsledku nižší orální clearance a vyššímu distribučnímu objemu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční studie byly provedeny na králících a potkanech, kterým byl podáván verapamil perorálně, přičemž denní dávka činila u králíků 180 mg/m²/den a u potkanů 360 mg/m²/den (ve srovnání s maximální doporučenou denní dávkou podávanou perorálně u člověka). Žádné důkazy teratogenity nebyly zjištěny. U potkanů je však tato dávka blízká se klinické dávkou (360 mg/m²) embryocidní a zpomalila růst a vývoj plodu. Tyto účinky se objevily v případě toxicity u matky (což se projevilo ve sníženém příjmu potravy a 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

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, sodná sůl karmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, makrogol 6000, magnesium-stearát, hypromelosa 2910, mikrokrystalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát, mastek, oxid titaničitý.

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 20, 50 a 100 potahovaných tablet.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31.12.2022:

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36, Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin 13, Irsko

Od 1.1.2023:

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

Isoptin 40 mg 13/629/70-A/C
Isoptin 80 mg 13/629/70-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 2. 1971
Datum posledního prodloužení registrace: 23. 10. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 7. 2022