

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

PŘÍLOHA 1

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Isocor 2,5 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 2ml ampulka obsahuje jako léčivou látku verapamili hydrochloridum 5 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.
Isocor injekční roztok je bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba paroxysmální supraventrikulární tachykardie a snížení frekvence komor při flutteru/fibrilaci síní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Počáteční dávka 5mg se podává pomalou intravenózní injekcí po dobu 2 minut. Pacient musí být soustavně sledován, a to nejlépe pomocí EKG a měření krevního tlaku. Je-li to nutné, např. u paroxysmální tachykardie, může být za 5 až 10 minut podáno dalších 5 mg.

Pediatrická populace

Při podání u pediatrických pacientů musí být vždy měřeno EKG.
Novorozenci: 0,1-0,2 mg/kg tělesné hmotnosti (obvykle jednorázová dávka v rozmezí: 0,75-2 mg).
Děti ve věku 1-15 let: 0,1-0,3 mg/kg tělesné hmotnosti (obvykle jednorázová dávka v rozmezí: 2-5 mg).

V případě, že není žádná odpověď na léčbu, je možné podání dávky za 30 minut zopakovat. Mnoho případů je kontrolováno dávkami na nižším konci stanoveného rozmezí. Jakmile nastoupí požadovaný účinek, injekce se má ukončit.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Dávka se má podávat po dobu 3 minut, aby se minimalizovalo riziko nežádoucích účinků.

Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin

Významné poškození jater a ledvin by nemělo zvyšovat účinky jednorázové intravenózní dávky, může však prodloužit trvání jejího účinku

Více informací o použití s beta-blokátory, viz body 4.3 a 4.4.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Kardiogenní šok.
Akutní infarkt myokardu s komplikacemi (bradykardie, hypotenze nebo selhání levé komory.
AV blokáda druhého nebo třetího stupně (kromě pacientů s funkčním komorovým kardiostimulátorem).
Sinoatriální blokáda.
Sick sinus syndrom (kromě pacientů s funkčním komorovým kardiostimulátorem).
Dekompenzované srdeční selhání.
Bradykardie s méně než 50 úderů/minutu.
Hypotenze (systolický tlak nižší než 90 mmHg).
Současné podání intravenózních beta-blokátorů.
Současné podání s ivabradinem (viz bod 4.5).
Těhotenství (kromě život ohrožujících případů).

U pacientů s flutterem/fibrilací síní za přítomnosti přídatné spojky (např. WPW syndrom) může docházet ke zvýšenému vedení přes anomální spojku a může se tak vyvolat komorová tachykardie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Verapamil může ovlivňovat vedení vzruchů. Proto by měl být používán opatrně u pacientů s bradykardií nebo AV blokádou prvního stupně. Verapamil může ovlivňovat kontrakce levé komory; tento účinek je malý a v normálních případech není významný, ale může dojít k vyvolání či zhoršení srdečního selhání. U pacientů se špatnou komorovou funkcí se tedy verapamil má podávat pouze po stabilizaci srdečního selhání příslušnou léčbou (např. se srdečními glykosidy).

I když u pacientů s poškozením ledvin nedochází k ovlivnění farmakokinetiky verapamilu, je nutné postupovat opatrně a doporučuje se důkladné sledování pacientů. Verapamil nelze odstranit dialýzou.

U pacientů léčených verapamilem je nutná opatrnost při léčbě inhibitory HMG-CoA reduktázy (např. simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin). U těchto pacientů se má začít s nejnižší možnou dávkou verapamilu, která se má zvýšit titrací. Pokud má být léčba verapamilem nasazena u pacientů, kteří již užívají inhibitory HMG-CoA reduktázy (např. simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin), prostudujte si informace uvedené v údajích o příslušném statinovém přípravku.

Používejte s opatrností, pokud pacient trpí onemocněními, při nich je ovlivněn neuromuskulární přenos (myasthenia gravis, Lambert-Eatonův syndrom, pokročilá Duchennova svalová dystrofie).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve vzácných případech, včetně případů, kdy byly pacientům s těžkou kardiomyopatií, městnavým srdečním selháním nebo nedávným infarktem myokardu podány intravenózní beta-blokátory nebo disopyramid souběžně s intravenózním verapamil-hydrochloridem, došlo k závažným nežádoucím účinkům.

Souběžné použití verapamil-hydrochloridu s látkami, které snižují adrenergní funkci, může mít za následek nadměrnou hypotenzní odpověď.

Metabolické studie *in vitro* svědčí o tom, že verapamil je metabolizován cytochromem P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18. Bylo prokázáno, že verapamil je inhibitorem enzymů CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp). Byly hlášeny klinicky významné interakce s inhibitory CYP3A4 způsobující zvýšení plazmatických koncentrací verapamilu, zatímco induktory CYP3A4 způsobily snížení plazmatických koncentrací verapamilu. Proto se tedy u pacientů mají sledovat lékové interakce.

Níže jsou uvedeny potenciální lékové reakce spojované s verapamilem:

Kyselina acetylsalicylová

Souběžné použití verapamilu s kyselinou acetylsalicylovou může zvyšovat riziko krvácení.

Ivabradin

Souběžné použití s ivabradinem je kontraindikováno kvůli účinku verapamilu na ivabradin, neboť dochází k dalšímu snížení srdeční frekvence (viz bod 4.3).

Alfa-blokátory

Verapamil může zvyšovat plazmatické koncentrace *prazosinu* a *terazosinu*, které mohou mít aditivní hypotenzní účinek.

Antiarytmika

Verapamil může mírně snižovat plazmatickou clearance flekainidu, zatímco flekainid nemá žádný účinek na plazmatickou clearance verapamilu.

Verapamil může zvyšovat plazmatické koncentrace chinidinu.

Kombinace verapamilu a antiarytmik může vést k aditivním kardiovaskulárním účinkům (např. AV blokáda, bradykardie, hypotenze, srdeční selhání). Je-li verapamil jakýmkoli způsobem kombinován s antiarytmiky, je nutná opatrnost.

Antikonvulziva

Verapamil může zvyšovat plazmatické koncentrace karbamazepinu. To může vyvolat nežádoucí účinky, jako je diplopie, bolest hlavy, ataxie nebo závrať. Verapamil může rovněž zvyšovat plazmatické koncentrace fenytoinu.

Antidepresiva

Verapamil může zvyšovat plazmatické koncentrace imipraminu.

Antiinfektiva

Rifampicin může snižovat plazmatické koncentrace verapamilu, což může mít za následek redukcí účinku na snížení krevního tlaku. Erythromycin, klarithromycin a telithromycin mohou zvyšovat plazmatické koncentrace verapamilu.

Antineoplastika

Mezi farmakokinetickými parametry doxorubicinu s intravenózním podáním verapamilu neexistuje významný rozdíl.

Barbituráty

Fenobarbital může snižovat plazmatické koncentrace verapamilu.

Beta-blokátory

Verapamil může zvyšovat plazmatické koncentrace metoprololu a propranololu, což může vést k aditivním kardiovaskulárním účinkům (např. AV blok, bradykardie, hypotenze, srdeční selhání).

Verapamil se nemá podávat v kombinaci s intravenózními beta-blokátory, a pokud je verapamil kombinován s perorálními beta-blokátory, je nutné postupovat opatrně.

Srdeční glykosidy

Verapamil může zvyšovat plazmatické koncentrace digitoxinu a digoxinu. Bylo prokázáno, že verapamil zvyšuje sérové koncentrace digoxinu, a je třeba věnovat pozornost digitalisové toxicitě. Má se stanovit hladina digitalisu a v případě potřeby se má snížit dávka glykosidu.

Kolchicin

Kolchicin je substrát jak pro CYP3A, tak pro efluxní transportér, P-glykoprotein (P-gp). Je známo, že verapamil inhibuje CYP3A a P-gp. Jsou-li verapamil a kolchicin podávány společně, může vést inhibice P-gp a/nebo CYP3A verapamilem ke zvýšené expozici kolchicinu. Kombinované použití se nedoporučuje.

Antagonisté H₂ receptorů

Cimetidin může po intravenózním podání verapamilu zvyšovat plazmatické koncentrace verapamilu.

Antivirotika proti HIV

Díky metabolickému inhibičnímu potenciálu některých antivirových léků proti HIV, jako je ritonavir, se mohou zvyšovat plazmatické koncentrace verapamilu. Je nutné postupovat opatrně nebo je možné dávku verapamilu snížit.

Imunosupresiva

Verapamil může zvyšovat plazmatické koncentrace přípravků cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus.

Inhalační anestetika

Při souběžném používání se inhalační anestetika a blokátory kalciového kanálu, jako je verapamil, mají opatrně titrovat, aby se předešlo aditivním kardiiovaskulárním účinkům, jako je např. AV blokáda, bradykardie, srdeční selhání či hypotenze.

Hypolipidemika

Verapamil může zvyšovat plazmatické koncentrace atorvastatinu, lovastatinu a simvastatinu.

Léčba inhibitory HMG-CoA reductázy u pacientů užívajícího verapamil má být zahájena v nejnižší možné dávce a dávka má být zvýšena titrací. Pokud má být léčba verapamilem nasazena u pacientů, kteří již užívají inhibitory HMG-CoA reductázy (např. simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin), zvažte snížení dávky statinu a zopakujte titraci na základě sérových koncentrací cholesterolu.

Bylo prokázáno, že atorvastatin zvyšuje hladiny verapamilu. Přestože není k dispozici žádný přímý klinický důkaz *in vivo*, existuje velká možnost, že verapamil významně ovlivňuje farmakokinetiku atorvastatinu podobným způsobem jako simvastatin nebo lovastatin. Při souběžném podávání atorvastatinu a verapamilu zvažte opatrnost.

Fluvastatin, pravastatin a rosuvastatin nejsou metabolizovány CYP3A4 a jejich interakce s verapamilem je méně pravděpodobná.

Lithium

Sérové koncentrace lithia mohou být sníženy. Může však být zvýšena citlivost na lithium způsobující zvýšenou neurotoxicitu.

Neuromuskulární blokátory používané při anestezii

Účinky mohou být zesíleny.

Léky vážící se na bílkoviny

Vzhledem k tomu, že se verapamil-hydrochlorid silně váže na plazmatické bílkoviny, má se podávat s opatrností u pacientů, kteří užívají jiné léky se silnou vazbou na bílkoviny.

Antagonisté serotoninových receptorů

Verapamil může zvyšovat plazmatické koncentrace almotriptanu.

Theofylin

Verapamil může zvyšovat plazmatické koncentrace theofylinu.

Urikosurika

Sulfínpyrazon může snižovat plazmatické koncentrace verapamilu, což může vést k redukci jeho antihypertenzního účinku.

Metformin

Současné podávání verapamilu s metforminem může snížit účinnost metforminu.

Ostatní

Třezalka může snižovat plazmatické koncentrace verapamilu, zatímco grapefruitová šťáva může plazmatické koncentrace verapamilu zvyšovat.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ačkoli studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky, verapamil se nemá podávat v prvním trimestru těhotenství, pokud není podle úsudku lékaře nezbytný pro zdraví pacientky. Verapamil prochází placentární bariérou a může být při porodu zjištěn v pupečnickové krvi.

Kojení

Omezené údaje o perorálním podávání přípravku u člověka ukázaly, že relativní dávka verapamilu u dítěte je nízká (0,1-1% dávky užití matkou perorálně) a že podávání verapamilu může být slučitelné s kojením. V současné době však nejsou k dispozici zprávy o podávání verapamilu během kojení injekčně či infuzí. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí se má verapamil používat během kojení pouze, pokud je to nezbytné pro zdraví matky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Indikace přípravku Isocor injekční roztok nejsou slučitelné s řízením dopravních prostředků a obsluhou strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky zjištěné v klinických hodnoceních jsou uvedeny v následující tabulce. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četnosti výskytu, a to pomocí následující konvence: časté (>1/100, <1/10), méně časté (>1/1 000, <1/100), vzácné (>1/10 000, <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000) a nežádoucí účinky, jejichž četnost výskytu není známa.

| Třída orgánových systémů | Četnost | Nežádoucí účinky |
|----------------------------|------------|---------------------------|
| Poruchy nervového systému | | |
| | Časté | Závrať Bolest hlavy |
| Srdeční poruchy | | |
| | Časté | Bradykardie Hypotenze |
| | Méně časté | Tachykardie |
| Gastrointestinální poruchy | | |
| | Méně časté | Zvracení Bolest břicha |

Byly hlášeny případy záchvatů, k nimž došlo během injekce verapamil-hydrochloridu.

Ve vzácných případech přecitlivělosti byl hlášen bronchospasmus doprovázený pruritem a kopřivkou.

Další reakce z poregistračního sledování nebo klinických hodnocení fáze IV

Psychiatrické poruchy: Ve vzácných případech byla hlášena nervozita.

Poruchy nervového systému: Somnolence a extrapyramidové poruchy.

Poruchy ucha a labyrintu: Vertigo.

Srdeční poruchy/cévní poruchy: Bylo hlášeno snížení kontraktility myokardu. Ve vzácných případech může vzniknout AV blokáda II a III a v extrémních případech tato situace může vést k asystolii. Asystolie je obvykle krátká a srdeční akce se po několika sekundách spontánně obnoví obvykle ve formě sinusového rytmu. V případě nutnosti je třeba dodržovat postupy pro léčbu předávkování popsané v bodě 4.9. Ve vzácných případech bylo hlášeno zarudnutí.

Gastrointestinální poruchy: Pokud je lék podáván dlouhodobě, může velmi vzácně nastat hyperplazie dásně, která je po ukončení léčby zcela reverzibilní. Ve vzácných případech bylo hlášeno zvracení.

Poruchy kůže a podkožní tkáň: Steven-Johnsonův syndrom, erytém a hyperhidróza.

Poruchy reprodukčního systému a prsu: Ve velmi vzácných případech byla při dlouhodobé léčbě verapamilem u starších mužů zjištěna gynekomastie, která byla po vysazení léku ve všech případech plně reverzibilní.

Vyšetření: Během léčby verapamilem může ve velmi vzácných případech nastat reverzibilní poškození funkce jater charakterizované zvýšením transaminázy a/nebo alkalické fosfatázy a s největší pravděpodobností se jedná o reakci přecitlivělosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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 předávkování: Hypotenze, šok, ztráta vědomí, AV blokáda prvního a druhého stupně (často jako Wenckebachův fenomén s uniklým rytmem či bez uniklého rytmu), úplná AV blokáda s úplnou AV disociací, uniklý rytmus, asystolie, bradykardie až do AV blokády vysokého stupně, hyperglykémie, stupor, metabolická acidóza a syndrom akutní respirační tísně. V důsledku předávkování došlo k úmrtím.

Léčba: Léčba předávkování závisí na typu a závažnosti symptomů. Specifickým antidotem je vápník, např. 10-20 ml 10% roztoku kalcium-glukonátu i.v. (0,25-04,05 mmol), v případě nutnosti se podává opakovanou injekcí nebo kontinuální infuzí (např. 5 mmol/hodinu). Mají se aplikovat obvyklá nouzová opatření pro akutní kardiovaskulární kolaps a po nich má následovat intenzivní péče. Verapamil-hydrochlorid nelze odstranit hemodialýzou. Podobně v případě AV blokády druhého nebo třetího stupně se má zvážit podání atropinu, orciprenalinu, izoprenalinu a v případě potřeby léčba kardio stimulátorem. Pokud se vyskytnou známky myokardiální nedostatečnosti, lze podávat dopamin, dobutamin, srdeční glykosidy nebo kalcium-glukonát (10-20 ml 10% roztoku). V případě hypotenze může být po uložení pacienta do vhodné polohy podáván dopamin, dobutamin nebo noradrenalin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektivní blokátory kalciových kanálů s přímým kardiálním účinkem, fenylalkylaminové deriváty.

ATC kód: C08DA01

Verapamil je blokátor kalciových kanálů, který blokuje pohyb kalciových iontů do buněk srdečního svalu, do buněk hladkých svalů v koronárních tepnách a tepnách systémového oběhu a do buněk převodního systému srdečního. Díky svému účinku na pohyb kalcia v převodním systému srdečním verapamil snižuje automaticnost, rychlost vedení a prodlužuje refrakterní periodu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Verapamil-hydrochlorid je racemická směs obsahující stejné díly R-enantiomeru a S-enantiomeru. Verapamil je rozsáhle metabolizován. Norverapamil je jedním ze 12 metabolitů identifikovaných v moči, má 10 až 20 % farmakologické aktivity verapamilu a tvoří 6 % vyloučeného přípravku. Plazmatické koncentrace norverapamilu a verapamilu v ustáleném stavu jsou podobné. Ustálený stav po opakovaném podávání jednou denně nastupuje za 3-4 dny.

Distribuce

Verapamil je široce distribuován tkáněmi, distribuční objem u zdravých jedinců se pohybuje v rozsahu 1,8–6,8 l/kg. Vazba verapamilu na bílkoviny je přibližně 90 %.

Biotransformace

Verapamil je rozsáhle metabolizován. Metabolické studie *in vitro* svědčí o tom, že verapamil je metabolizován cytochromem P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18. U zdravých mužů prochází perorálně podávaný verapamil-hydrochlorid rozsáhlou metabolizací v játrech. kdy bylo identifikováno 12 metabolitů převážně ve stopových množstvích. Hlavní metabolity byly identifikovány jako různé N a O-dealkylované produkty verapamilu. Z těchto metabolitů má pouze norverapamil nezanedbatelný farmakologický účinek (cca 20 % účinku původní sloučeniny), který byl pozorován ve studii prováděné na psech.

Eliminace

Po intravenózní infuzi je verapamil vyloučen biexponenciálně s rychlým nástupem rané distribuční fáze (poločas je cca čtyři minuty) a pomalejší konečnou fází eliminace (poločas je dvě až pět hodin).

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Informace o farmakokinetice u pediatrické populace jsou omezené. Po intravenózním podání dávky byla střední hodnota poločasu verapamilu 9,17 hod a střední hodnota clearance byla 30 l/h, zatímco u dospělého člověka o hmotnosti 70 kg to je zhruba 70 l/h.

Starší 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.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

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

Pacienti s poruchou funkce jater

Bylo prokázáno, že nitrožilně podávaný verapamil-hydrochlorid je rychle metabolizován.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Verapamil je považován za látku s mírnou toxicitou. Studie subchronické toxicity prokázaly, že u pokusných zvířat nemá smrtelný účinek, byly však pozorovány toxické účinky a odchylky laboratorních nálezů od normálních rozmezí. Histologická vyšetření neprokázala žádné změny v normální struktuře parenchymatózních orgánů. Studie chronické toxicity u psů plemena beagle ukázaly, že verapamil v dávkách 30 mg/kg tělesné hmotnosti nebo vyšších způsobuje poškození očních čoček a při dávce 62,5 mg/kg tělesné hmotnosti způsobuje kataraktu. Experimentální studie na zvířatech nenalezly žádné důkazy o teratogenních nebo embryotoxických účincích verapamilu. Verapamil nemá žádný mutagenní, a tedy ani karcinogenní účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková
Voda na injekce

6.2 Inkompatibility

Nekompatibilní s alkalickými roztoky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ampulek z bezbarvého skla (s vyznačeným otvorem ampulky – barevnou tečkou nebo kroužkem), se 2 ml roztoku injekčního/iufuzního roztoku v blistru z PVC folie; 1 blister v kartonové krabici společně s příbalovou informací.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další manipulaci

Isocor je fyzikálně a chemicky kompatibilní s Ringerovým roztokem, 5% dextrózou nebo 0.9% NaCl a může být podáván souběžně s každou z těchto látek.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SOPHARMA AD
16 Iliensko Shose Str., Sofia 1220, Bulharsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Číslo: 9700338/11.06.2003

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11.6.2003
Datum prodloužení: 29.1.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Prosinec 2020