

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Isoptin 40 mg
filmom obalené tablety

Isoptin 80 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Isoptin 40 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 40 mg verapamílium-chloridu.
Isoptin 80 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 80 mg verapamílium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

filmom obalená tableta

Biele okrúhle obojstranne vypuklé tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Verapamílium-chlorid je indikovaný u dospelých, detí a dospievajúcich na liečbu ochorenia koronárnych ciev (stavy spojené s nedostatočným prísunom kyslíka do srdcového svalu), vrátane:

- chronickej stabilnej angíny pectoris;
- nestabilnej angíny pectoris (akcelerovaná, pokojová angína);
- vazospastickej angíny pectoris (Prinzmetalova angína, variantná angína);
- angíny pectoris pri stavoch po infarkte myokardu u pacientov bez srdcového zlyhania, keď nie sú indikované betablokátory.

Liečba porúch srdcového rytmu pri paroxyzmálnej supraventrikulárnej tachykardii, pri atriálnom flutteri/fibrilácii s rýchlym atrioventrikulárnym prevodom (okrem WPW syndrómu) a liečba vysokého tlaku krvi (hypertenzia).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie verapamílium-chloridu je individuálne v závislosti od závažnosti ochorenia a celkového stavu pacienta. Mnohoročné klinické skúsenosti preukázali, že priemerná denná dávka pre všetky indikácie je 240 až 360 mg. Pri dlhodobej liečbe nemá denná dávka prekročiť 480 mg, prechodné zvýšenie tejto dávky je možné. Dĺžka užívania verapamílium-chloridu nie je ohraničená. Po dlhodobom používaní sa verapamílium-chlorid nesmie prestať užívať náhle. Odporúča sa dávku redukovať postupne.

Verapamílium-chlorid sa môže podať pacientom s angínou pectoris najskôr 7 dní po akútnom srdcovom infarkte.

Isoptin 40 mg je určený pacientom, u ktorých sa dostaví uspokojivá odpoveď na liečbu už pri nižších dávkach (napr. pacienti s hepatálnou dysfunkciou alebo starší pacienti).

Pre pacientov vyžadujúcich vyššie dávkovanie (napr. 240 mg - 480 mg verapamílium-chloridu/deň) sú určené liekové formy s vyšším obsahom liečiva.

Isoptin 80 mg sa používa, ak sa nedosiahol dostatočný liečebný účinok s liekovou formou s nižším obsahom liečiva (napr. 120 mg za deň).

Pre vyššie dávkovanie (napr. 360 mg verapamílium-chloridu/deň) sú určené liekové formy s vyšším obsahom liečiva.

Dospelí a dospievajúci s hmotnosťou nad 50 kg

Ochorenie koronárnych ciev srdca

Odporúčaná denná dávka je 120 mg - 480 mg verapamílium-chloridu, rozdelených do 3-4 jednotlivých dávok (1 filmom obalená tableta Isoptinu 40 mg 3- až 4-krát denne, čo zodpovedá 120-160 mg verapamílium-chloridu za deň).

Hypertenzia

Odporúčaná denná dávka je 120 mg - 480 mg verapamílium-chloridu, rozdelených do 3 jednotlivých dávok (1 filmom obalená tableta Isoptinu 40 mg 3-krát denne, čo zodpovedá 120 mg verapamílium-chloridu za deň).

Paroxyzmálna supraventrikulárna tachykardia, atriálna fibrilácia a/alebo atriálny flutter

Odporúčaná denná dávka je 120 - 480 mg verapamílium-chloridu, rozdelených do 3-4 jednotlivých dávok (1 filmom obalená tableta Isoptinu 40 mg 3- až 4-krát denne, čo zodpovedá 120-160 mg verapamílium-chloridu za deň).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Deti od 2 do 6 rokov

Odporúčaná denná dávka je 80 mg – 120 mg verapamílium-chloridu, rozdelených do 2 – 3 jednotlivých dávok.

Deti od 6 do 14 rokov

Odporúčaná denná dávka je 80 mg – 360 mg verapamílium-chloridu, rozdelených do 2 - 4 jednotlivých dávok.

Porucha funkcie obličiek

Verapamílium-chlorid sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek má používať opatrne a pacienti majú byť starostlivo sledovaní (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je metabolizmus lieku spomalený v závislosti od stupňa poruchy funkcie pečene, v dôsledku čoho sa účinok verapamílium-chloridu zvyšuje a predlžuje. Preto sa má u pacientov s poruchou funkcie pečene dávka určiť osobitne pozorne a liečba má začať malými dávkami.

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť celé bez žuvania alebo cmúľania a zapiť s dostatočným množstvom tekutiny počas jedla alebo krátko po jedle (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Verapamílium-chlorid je kontraindikovaný pri:

- známej precitlivosti na verapamílium-chlorid alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- kardiogénnom šoku;
- druhom alebo treťom stupni atrioventrikulárnej blokády okrem pacientov s funkčným kardiostimulátorom;
- syndróme chorého sínusu okrem pacientov s funkčným kardiostimulátorom;
- zlyhávajúce srdce so zníženou ejekčnou frakciou na menej ako 35 % a/alebo s tlakom v pľúcnom zaklivení vyššom ako 20 mm Hg (s výnimkou prípadov spôsobených supraventrikulárnou tachykardiou reagujúcou na liečbu verapamílium-chloridom);
- flutteri/fibrilácii predsiení u pacientov s bypassom so súčasným WPW syndrómom, LGL syndrómom. U takýchto pacientov je pri podávaní verapamílium-chloridu riziko vzniku ventrikulárnej tachyarytmie, vrátane ventrikulárnej fibrilácie;
- kombinácia s ivabradínom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Akútny infarkt myokardu

Používať s opatnosťou pri akútnom infarkte myokardu komplikovanom bradykardiou, významnou hypotenziou alebo dysfunkciou ľavej komory.

Srdcová blokáda/prvý stupeň AV blokády/bradykardia/asystólia

Verapamílium-chlorid ovplyvňuje AV a SA uzly a predlžuje AV prevodový čas. Opatnosť je potrebná pri výskyte AV blokády 2. alebo 3. stupňa (pozri časť 4.3), unifascikulárnej, bifascikulárnej alebo trifascikulárnej blokády, pri ktorých sa vyžaduje prerušenie podávania verapamílium-chloridu a začatie vhodnej liečby, pokiaľ je to potrebné.

Verapamílium-chlorid ovplyvňuje AV a SA uzly a zriedkavo môže spôsobiť AV blokádu 2. alebo 3. stupňa, bradykardiu a vo výnimočných prípadoch asystóliu. Ich výskyt je pravdepodobnejší u pacientov so syndrómom chorého sínusu (ochorenie SA uzla), ktoré je častejšie u starších pacientov.

Asystólia u pacientov bez syndrómu chorého sínusu má obvykle krátke trvanie (niekoľko sekúnd alebo menej) so spontánnym návratom k AV uzlovému alebo normálnemu sínusovému rytmu. Ak k tomu bezprostredne nedôjde, okamžite sa musí začať s náležitou liečbou (pozri časť 4.8).

Antiarytmiká a betablokátory

Vzájomné potenciovanie kardiovaskulárnych účinkov (AV blokáda vyššieho stupňa, zníženie srdcovej frekvencie vyššieho stupňa, indukcia srdcového zlyhávania a zvýraznená hypotenzia).

Asymptomatická bradykardia (36 tepov/min) s putujúcim predsieňovým pacemakerom bola pozorovaná u pacientov používajúcich súbežne očné kvapky obsahujúce timolol (beta-adrenergický blokátor) a perorálne verapamílium-chlorid.

Digoxín

Pri súbežnom podávaní verapamílium-chloridu s digoxínom je potrebné znížiť dávku digoxínu (pozri časť 4.5).

Srdcové zlyhávanie

Pacienti so srdcovým zlyhaním s ejekčnou frakciou vyššou ako 35 % musia byť pred začatím liečby verapamílium-chloridom kompenzovaní a musia byť po celý čas náležite sledovaní.

Inhibítory HMG-CoA reductázy (statíny)

Pozri časť 4.5.

Ochorenia, pri ktorých je postihnutý neuromuskulárny prenos

Verapamílium-chlorid sa má užívať s opatrnosťou v prípade výskytu ochorení, pri ktorých je postihnutý neuromuskulárny prenos (myasténia gravis, Lambertov-Eatonov syndróm, pokročilé štádium Duchenneovej muskulárnej dystrofie).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Aj keď sa vo veľkých porovnávacích štúdiách u pacientov v terminálnom štádiu obličkového zlyhania nepreukázal žiadny vplyv na farmakokinetiku verapamílium-chloridu, niekoľko hlásených prípadov naznačuje, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má verapamílium-chlorid používať s opatrnosťou a za starostlivého sledovania. Verapamílium-chlorid sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa má používať s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro metabolické štúdie naznačujú, že verapamílium-chlorid je metabolizovaný enzýmami cytochrómu P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18. Zistilo sa, že verapamílium-chlorid je inhibítorom enzýmov CYP3A4 a glykoproteínu-P (Pgp).

Klinicky významné interakcie boli hlásené s inhibítormi CYP3A4, ktoré spôsobujú zvýšenie hladín verapamílium-chloridu v plazme, zatiaľ čo induktory CYP3A4 spôsobili zníženie hladín verapamílium-chloridu v plazme, čo je dôvodom na monitorovanie pacientov z hľadiska liekových interakcií. Súbežné používanie verapamílium-chloridu a liečiv primárne metabolizovaných enzýmom CYP3A4 alebo liečiv, ktoré sú substrátmi P-glykoproteínu (Pgp) môže byť spojené so zvýšením koncentrácie daných liečiv, ktorá môže zvýšiť alebo predĺžiť terapeutický efekt aj nežiaduce účinky súbežne používaných liečiv.

V tabuľke sú uvedené potenciálne liekové interakcie zapríčinené farmakokinetickými dôvodmi

Potenciálne farmakokinetické liekové interakcie súvisiace s verapamílium-chloridom		
Súbežne podávané liečivo	Potenciálny účinok na verapamílium-chlorid alebo súbežne podávané liečivo	Poznámka
<i>Alfablokátory</i>		
Prazosín	zvýšenie C_{max} prazosínu (~ 40 %) bez účinku na polčas	Aditívny hypotenzný účinok
Terazosín	zvýšenie AUC (~ 24 %) a C_{max} (~ 25 %) terazosínu	

<i>Antiarytmiká</i>		
Flekainid	minimálny vplyv na plazmatický klírens flekainidu (< ~ 10 %); žiadny vplyv na plazmatický klírens verapamílium-chloridu	Pozri časť 4.4
Chinidín	zníženie celkového klírensu chinidínu (~ 35 %)	Hypotenzia. U pacientov s hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou sa môže vyskytnúť pľúcny edém.
<i>Antiastmatická</i>		
Teofylín	zníženie celkového a systémového klírensu o ~ 20 %	Zníženie klírensu bolo menšie u fajčiarov (~ 11 %).
<i>Antikonvulzíva/Antiepileptiká</i>		
Karbamazepín	zvýšenie AUC karbamazepínu (~ 46 %) u pacientov s refraktórnou parciálnou epilepsiou	Zvýšenie hladín karbamazepínu, zvýšená neurotoxicita. Môže to spôsobovať nežiaduce účinky karbamazepínu, akými sú napr. diplopia, bolesť hlavy, ataxia alebo závrat.
Fenytoín	zníženie plazmatickej koncentrácie verapamílium-chloridu	
<i>Antidepresíva</i>		
Imipramín	zvýšenie AUC imipramínu (~ 15 %)	Žiadny vplyv na hladinu aktívneho metabolitu dezipramín.
<i>Antidiabetiká</i>		
Glibenklamid	zvýšenie C _{max} (~ 28 %) a AUC (~ 26 %) glibenklamidu	
<i>Antiuratická</i>		
Kolchicín	zvýšenie AUC kolchicínu (~ 2,0-násobne) a C _{max} (~ 1,3násobne)	Znížiť dávku kolchicínu (pozri SPC kolchicínu).
<i>Antiinfekčné látky</i>		
Klaritromycín	možné zvýšenie hladiny verapamílium-chloridu	
Erytromycín	možné zvýšenie hladiny verapamílium-chloridu	
Rifampicín	zníženie AUC (~ 97 %), C _{max} (~ 94 %) a perorálnej biologickej dostupnosti (~ 92 %) verapamílium-chloridu žiadna zmena farmakokinetiky pri intravenóznom podaní verapamilu	Môže dôjsť k zníženiu antihypertenzného účinku.
Telitromycín	možné zvýšenie hladiny verapamílium-chloridu	
<i>Antineoplastiká</i>		
Doxorubicín	zvýšenie AUC (~ 104 %) a C _{max} (~ 61 %) doxorubicínu pri perorálnom podaní verapamílium-chloridu	U pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc.
	bez významných zmien farmakokinetiky doxorubicínu pri intravenóznom podaní verapamílium-chloridu	U pacientov s pokročilým nádorovým ochorením.
<i>Barbituráty</i>		
Fenobarbital	zvýšenie celkového klírensu verapamílium-chloridu (~ 5-násobne)	

<i>Benzodiazepíny a ďalšie anxiolytiká</i>		
Buspirón	zvýšenie AUC a C_{max} buspirónu (~ 3, 4-násobne)	
Midazolam	zvýšenie AUC (~ 3-násobne) a C_{max} (~ 2-násobne) midazolamu	
<i>Betablokátoary</i>		
Metoprolol	zvýšenie AUC (~ 32,5 %) a C_{max} (~ 41 %) metoprololu u anginóznych pacientov	Pozri časť 4.4.
Propranolol	zvýšenie AUC (~ 65 %) a C_{max} (~ 94 %) propranololu u anginóznych pacientov	
<i>Kardioglykozidy</i>		
Digitoxín	zníženie celkového telového klírensu (~ 27 %) a mimorenálneho klírensu (~ 29 %) digitoxínu	
Digoxín	u zdravých jedincov: zvýšenie C_{max} digoxínu o ~ 44 %, zvýšenie C_{12h} digoxínu (~ 53 %), zvýšenie digoxínu C_{ss} (~ 44%) a AUC digoxínu o ~ 50 %	Znížiť dávkovanie digoxínu. pozri časť 4.4
<i>Antagonisty H2 receptora</i>		
Cimetidín	zvýšenie AUC R- (~ 25 %) a S- (~ 40 %) verapamílium-chloridu so zodpovedajúcim znížením klírensu R- a S-verapamílium-chloridu	Cimetidín znižuje klírens verapamílium-chloridu po intravenóznom podaní verapamílium-chloridu.
<i>Imunologiká/Imunosupresíva</i>		
Cyklosporín	zvýšenie AUC, C_{ss} a C_{max} cyklosporínu o ~ 45 %	
Everolimus	Everolimus: zvýšenie AUC (~ 3,5-násobne) a zvýšenie C_{max} (~ 2,3-násobne) Verapamílium-chlorid: zvýšenie C_{trough} (~ 2,3-násobne)	Môže byť potrebné stanovenie koncentrácie a úprava dávky everolimu.
Sirolimus	Sirolimus : zvýšenie AUC (~ 2,2-násobne) S-verapamílium-chlorid: zvýšenie AUC (~ 1,5-násobne)	Môže byť potrebné stanovenie koncentrácie a úprava dávky sirolimu.
Takrolimus	možné zvýšenie hladín takrolimu	
<i>Hypolipidemiká (Inhibitory HMG COA reduktázy)</i>		
Atorvastatín	možné zvýšenie hladín atorvastatínu zvýšenie AUC verapamílium-chloridu o ~ 43 %	Doplňujúca informácia je uvedená nižšie.
Lovastatín	možné zvýšenie hladín lovastatínu zvýšenie AUC verapamílium-chloridu (~ 63%) a C_{max} (~ 32%)	
Simvastatín	zvýšenie AUC (~ 2,6-násobne) a C_{max} (~ 4,6-násobne) simvastatínu	
<i>Agonisty serotonínového receptora</i>		
Almotriptan	zvýšenie AUC (~ 20 %) a zvýšenie C_{max} (~ 24 %) almotriptanu	
<i>Urikozuriká</i>		
Sulfipyrazón	zvýšenie celkového klírensu (~ 3-	Môže dôjsť k zníženiu antihypertenzného

	násobne) a zníženie biologickej dostupnosti (~ 60 %) verapamílium-chloridu žiadna zmena farmakokinetiky pri intravenóznom podaní verapamílium-chloridu	účinku.
<i>Antikoagulanciá</i>		
Dabigatran	Verapamílium-chlorid s okamžitým uvoľňovaním ↑dabigatran (C_{max} až ku 180 %) a AUC (až ku 150 %) Verapamílium-chlorid s predĺženým uvoľňovaním ↑dabigatran (C_{max} až ku 90 %) a AUC (až ku 70 %)	Môže sa zvýšiť riziko krvácania. Dávku dabigatranu s perorálne podávaným verapamílium-chloridom treba znížiť. (Pozri SPC pre dabigatran).
Iné priame perorálne antikoagulanciá (DOAC)	Zvýšenie absorpcie DOAC, pretože sa jedná o substráty P-glykoproteínu (Pgp) a prípadne aj znížená eliminácia DOAC, ktoré sú metabolizované enzýmom CYP3A4, môže zvýšiť systémovú biologickú dostupnosť DOAC.	Niektoré údaje naznačujú možné zvýšené riziko krvácania, najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi. Dávku DOAC s verapamílium-chloridom môže byť potrebné znížiť (Pozri SPC pre DOAC).
<i>Iné kardio terapie</i>		
Ivabradín	Súbežné užívanie s ivabradínom je kontraindikované z dôvodu zníženia tepovej frekvencie účinkom ivabradínu na verapamílium-chlorid	Pozri časť „Kontraindikácie“
<i>Iné</i>		
Grapefruitový džús	zvýšenie AUC R- (~ 49 %) a S- (~ 37 %) verapamílium-chloridu, zvýšenie C_{max} R- (~ 75 %) a S- (~ 51 %) verapamílium-chloridu	Eliminačný polčas a renálny klírens nie sú ovplyvnené, grapefruitový džús sa preto nemá konzumovať s verapamílium-chloridom
Lubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	zníženie AUC R- (~ 78 %) a S- (~ 80 %) verapamílium-chloridu so zodpovedajúcim znížením C_{max} verapamílium-chloridu	

Iné liekové interakcie a doplnujúce informácie o liekových interakciách

Antihypertenzíva, diuretiká, vazodilatanciá
Potenciovanie hypotenzného účinku.

HIV antivirotiká

Vzhľadom na potenciál niektorých HIV antivirotik (napr. ritonavir) inhibovať metabolizmus, môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácií verapamílium-chloridu v plazme. Je potrebná zvýšená opatrnosť alebo sa môže znížiť dávka verapamílium-chloridu.

Lítium

Počas súbežnej liečby verapamílium-chloridom a lítiom bola hlásená zvýšená neurotoxicita lítia, bez zmeny alebo so zvýšením hladín lítia v sére. Pridanie verapamílium-chloridu u pacientov dlhodobo užívajúcich lítium však viedlo aj k zníženiu hladín lítia v sére. Pacientov užívajúcich obidve liečivá je potrebné starostlivo monitorovať.

Neuromuskulárne blokátory

Možnosť potenciácie účinku neuromuskulárnych blokátorov. Pri súbežnom užívaní oboch liečiv môže byť potrebné zníženie dávky verapamílium-chloridu a/alebo dávky neuromuskulárneho blokátora.

Kyselina acetylsalicylová

Zvýšený sklon ku krvácaniu.

Etanol

Zvýšenie hladín etanolu v plazme.

Inhibítory HMG Co-A reductázy (statíny)

Liečba inhibítormi HMG Co-A reductázy (napr. simvastatínom, atorvastatínom alebo lovastatínom) sa u pacienta užívajúceho verapamílium-chlorid má začať najnižšou možnou dávkou a má sa titrovať smerom hore. Ak sa pacientovi už užívajúcejmu inhibítor HMG Co-A reductázy (napr. simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín) pridá liečba verapamílium-chloridom, je potrebné zvážiť zníženie dávky statínu a retitrovať ju v závislosti od koncentrácií cholesterolu v sére.

Fluvastatín, pravastatín a rosuvastatín nie sú metabolizované CYP3A4 a interakcia s verapamílium-chloridom je menej pravdepodobná.

Počas liečby Isoptinom sa nemá vykonávať intravenózna aplikácia betablokátorov (výnimkou je liečba na jednotke intenzívnej starostlivosti).

Počas liečby je nutné vyhýbať sa konzumácii grapefruitov alebo produktov, ktoré ho obsahujú (džúsy a pod.). Grapefruit môže zvýšiť plazmatickú hladinu verapamílium-chloridu.

Antidiabetiká

Súbežné podávanie verapamilu s metformínom môže znížiť účinnosť metformínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú dostatočné údaje o používaní verapamílium-chloridu u gravidných žien. Verapamílium-chlorid prechádza placentou. Koncentrácia v pupočnej krvi dosahuje 20 až 92 % koncentrácie v krvi matky. Verapamílium-chlorid sa má počas gravidity užívať iba v prípade, keď je to nevyhnutne potrebné.

Dojčenie

Verapamílium-chlorid sa vylučuje do materského mlieka. Obmedzené údaje pochádzajúce z perorálneho podávania u ľudí preukázali, že dávka verapamílium-chloridu, ktorá sa dostane k dieťaťu, je nízka (0,1-1 % z dávky, ktorú matka prijala perorálne) a že užívanie verapamílium-chloridu môže byť kompatibilné s dojčením. Kvôli možnému výskytu závažných nežiaducich účinkov u dojčených detí sa má verapamílium-chlorid užívať počas laktácie len v prípade, že je to pre matku nevyhnutné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V závislosti od individuálnej reakcie na verapamílium-chlorid môže byť ovplyvnená schopnosť pacienta viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo pracovať v nebezpečných podmienkach. Táto skutočnosť je osobitne významná na začiatku liečby, pri zvyšovaní dávky, prechode na iný liek a v spojitosti s konzumáciou alkoholu. Verapamílium-chlorid môže zvyšovať hladiny alkoholu v krvi a spomaľovať jeho elimináciu. Preto môžu byť účinky alkoholu silnejšie.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami bola bolesť hlavy, závrat, gastrointestinálne ťažkosti: nevoľnosť, zápcha a bolesť brucha, ako aj bradykardia, tachykardia, palpitácie, hypotenzia, návaly horúčavy, periférny edém a únava.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli zaznamenané po uvedení verapamílium-chloridu do klinickej praxe alebo v klinických štúdiách fázy IV a sú usporiadané podľa orgánových systémov:

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému				precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy				hyperkaliémia
Psychické poruchy			spavosť	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat		parestézia, tremor	extrapyramídový syndróm, paralýza (paréza), záchvaty
Poruchy ucha a labyrintu			pískanie v ušiach	vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	bradykardia	palpitácie, tachykardia		atrioventrikulárna blokáda I., II. a III. stupňa, sínusová bradykardia, zastavenie sinoatriálneho uzla (sinus arrest), srdcové zlyhanie
Poruchy ciev	hypotenzia, sčervenanie			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				bronchospazmus, dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, zápcha	abdominálna bolesť	vracanie	ileus, gingiválna hyperplázia, abdominálne ťažkosti
Poruchy kože a podkožného tkaniva			hyperhydróza	angioedém, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, makulopapulárna vyrážka, alopecia,

				urtikária, purpura, pruritus, svrbenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				svalová slabosť, myalgia, artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest				zlyhanie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				erektilná dysfunkcia, gynekomastia, galaktorea
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém	únava		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				zvýšené pečenevé enzýmy, zvýšený krvný prolaktín

Po uvedení lieku do klinickej praxe sa hlásil jeden prípad paralýzy (tetraparézy) pri kombinovanom použití verapamílium-chloridu a kolchicínu. Môže to byť zapríčinené prechodom kolchicínu cez hematoencefalickú bariéru kvôli inhibícii CYP3A a P-gp verapamílium-chloridom. Kombinované použitie verapamílium-chloridu a kolchicínu sa neodporúča.

Upozornenie

U pacientov s kardiostimulátorom nemožno vylúčiť zvýšenie prahu stimulácie a dráždivosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Symptómy predávkovania verapamílium-chloridom závisia od prijatého množstva, času, v ktorom sa iniciujú detoxikačné opatrenia a od kontraktility myokardu s priamym vzťahom k veku.

Pozorovali sa nasledovné príznaky: hypotenzia, bradykardia až do vysokého stupňa A-V blokády a zastavenia sinoatriálneho uzla (sinus arrest), hyperglykémia, stupor, metabolická acidóza a syndróm akútnej respiračnej tiesne. Ako dôsledok predávkovania sa vyskytli úmrtia.

Terapeutické opatrenia pri predávkovaní

Terapeutickým cieľom je eliminácia toxickej hladiny liečiva a stabilizácia kardiovaskulárnej funkcie. Terapeutické opatrenia závisia od času a spôsobu podania lieku a od charakteru a závažnosti príznakov.

Pri predávkovaní veľkým množstvom tabliet s predĺženým uvoľňovaním treba vziať do úvahy skutočnosť, že liečivo sa môže uvoľňovať a vstrebávať v čreve viac ako 48 hodín.

Výplach žalúdka prichádza do úvahy aj 12 hodín a viac od užitia, v prípade, že sa nezistila gastrointestinálna motilita. Pri podozrení na predávkovanie tabletami s predĺženým uvoľňovaním sa

môžu použiť viaceré eliminačné opatrenia, ako je vyvolanie vracania, výplach žalúdka a tenkého čreva pod endoskopickou kontrolou, podanie laxatív a klystír hrubého čreva.

Hemodialýza sa neodporúča, pretože verapamílium-chlorid sa neeliminuje dialýzou. Avšak hemofiltrácia prípadne plazmaferéza sa odporúča (vysoká väzba blokátorov kalciového kanála na plazmatické bielkoviny).

V prípade potreby sa odporúčajú štandardné postupy resuscitácie, ako je extratorakálna masáž srdca, mechanická ventilácia, defibrilácia a/alebo kardiostimulácia.

Špecifické opatrenia

Eliminácia kardiodepresívnych účinkov, hypotenzie a bradykardie.

Bradykardia sa lieči symptomaticky atropínom a/alebo betasympatomimetikami (izoprenalín, orciprenalín). Život ohrozujúca bradykardia vyžaduje krátkodobú liečbu kardiostimulátorom.

Špecifickým antidotom je vápnik. Intravenózne sa môže podať napr. 10-20 ml 10 % roztoku glukonanu vápenatého (2,25-4,50 mmol), v prípade potreby sa môže zopakovať alebo aplikovať ako pomalá infúzia (napr. 5 mmol za hodinu).

Hypotenzia, ako následok kardiogénneho šoku a arteriálnej vazodilatácie, sa lieči dopamínom (do 25 µg/kg telesnej hmotnosti/minútu), dobutamínom (do 15 µg/kg telesnej hmotnosti/minútu), adrenalinom, príp. noradrenalinom. Dávkovanie týchto liekov je individuálne podľa požadovaného účinku. Sérové koncentrácie vápnika sa majú udržiavať na hornej hranici normálu alebo mierne vyššie. V prvej fáze sa z dôvodu arteriálnej vazodilatácie podáva substitučný roztok (Ringerov roztok alebo fyziologický roztok).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne blokátory kalciového kanála s priamym kardiálnym účinkom, fenylalkylamínové deriváty, ATC kód: C08DA01

Verapamílium-chlorid inhibuje membránový influx iónov vápnika do buniek myokardu a buniek hladkého svalstva ciev. Znižuje potrebu myokardiálneho kyslíka priamo zásahom do metabolických procesov myokardiálnych buniek vyžadujúcich energiu a nepriamo znížením afterloadu.

Účinkom kalciových blokátorov na hladké svalstvo koronárnych artérií sa zvýši prietok krvi v myokarde a to aj v poststenotickom tkanive a uvoľnia sa koronárne spazmy.

Antihypertenzný účinok verapamílium-chloridu spočíva v znížení odporu periférnych ciev bez reflektorického zvýšenia srdcovej frekvencie. Normálne hodnoty krvného tlaku nie sú významne ovplyvnené.

Verapamílium-chlorid má významný antiarytmický účinok, najmä pri supraventrikulárnej arytmií. Oneskoruje vedenie impulzu v atrioventrikulárnom uzle. Výsledkom je, že sa v závislosti od typu arytmie obnoví sínusový rytmus a/alebo sa normalizuje komorová frekvencia. Normálna frekvencia srdca nie je ovplyvnená, alebo je len mierne znížená.

V tabletách s predĺženým uvoľňovaním (Isoptin ICHS retard a Isoptin SR 240 mg) je verapamílium-chlorid „uložený“ v koloidnej matici alginátu, prírodného polysacharidu. Rýchlosť uvoľňovania sa riadi difúziou a povrchovou eróziou. Pri kontakte s črevnou šťavou povrch tablety napučíava

vytvárajúc gélovitú difúznú vrstvu. Špeciálne upraveným priebehom povrchových defektov sa vyvoláva homogénna erózia gélu a tým sa zabezpečuje konštantný difúzny profil. Vzájomným pôsobením týchto dvoch mechanizmov sa riadi uvoľňovanie liečiva s približne nulovým poriadkom reakčnej kinetiky počas asi 7 hodín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Verapamílium-chlorid je racemickou zmesou pozostávajúcou z rovnakých podielov R-enantioméru a S-enantioméru. Verapamílium-chlorid je vo veľkej miere metabolizovaný. Norverapamílium-chlorid je jedným z 12 metabolitov zistených v moči, jeho farmakologická aktivita predstavuje 10 až 20 % aktivity verapamílium-chloridu a zodpovedá 60 % vylúčeného liečiva. Plazmatické koncentrácie norverapamilu a verapamilu v ustálenom stave sú podobné. Ustálený stav po opakovanom dávkovaní jedenkrát denne sa dosiahne po 3 až 4 dňoch.

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa viac ako 90 % verapamílium-chloridu rýchlo absorbuje z tenkého čreva. Priemerná systémová dostupnosť nezmeneného liečiva po jednorazovej dávke verapamílium-chloridu IR je 22 % a verapamílium-chloridu SR približne 33 %, kvôli rozsiahlej metabolizácii pri prvom prechode pečeňou. Po opakovanom podaní je priemerná biologická dostupnosť približne dvojnásobne vyššia. Najvyššie hladiny verapamílium-chloridu v plazme sa dosiahnu po 1 až 2 hodinách od podania IR formy a po 4 až 5 hodinách po podaní SR formy. Prítomnosť potravy nemá žiadny vplyv na biologickú dostupnosť verapamílium-chloridu.

Distribúcia

Verapamílium-chlorid sa vo veľkej miere distribuuje do telesných tkanív, distribučný objem u zdravých jedincov je v rozmedzí 1,8-6,8 l/kg. Väzba verapamílium-chloridu na plazmatické proteíny je približne 90 %.

Biotransformácia

Verapamílium-chlorid je vo veľkej miere metabolizovaný. Metabolické štúdie *in vitro* naznačujú, že verapamil sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18.

U zdravých mužov sa perorálne podaný verapamílium-chlorid vo veľkej miere metabolizuje v pečeni, bolo identifikovaných 12 metabolitov, väčšinou v stopových množstvách. Hlavné metabolity boli identifikované ako rôzne N- a O-dealkylované produkty verapamílium-chloridu. Z týchto metabolitov má značný farmakologický účinok iba norverapamílium-chlorid (približne 20 % v porovnaní s pôvodným liečivom), čo sa zistilo v skúšaní u psov.

Eliminácia

Po intravenóznei infúzii sa verapamílium-chlorid eliminuje bi-exponenciálne, s rýchlou včasnou distribučnou fázou (polčas približne 4 minúty) a pomalšou terminálnou eliminačnou fázou (polčas 2 až 5 hodín). Eliminačný polčas po perorálnom podaní je 3 až 7 hodín. Približne 50 % podanej dávky sa eliminuje obličkami v priebehu 24 hodín, 70 % v priebehu 5 dní. Až 16 % dávky sa vylučuje stolicou. Približne 3 až 4 % liečiva eliminovaného obličkami sa vylúčia v nezmenenej forme. Celkový klírens verapamilu je takmer rovnaký ako prietok pečene, približne 1 l/h/kg (rozmedzie: 0,7-1,3 l/h/kg).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatická populácia

Dostupné informácie o farmakokinetike v pediatickej populácii sú obmedzené. Po intravenóznom podaní bol priemerný polčas verapamílium-chloridu 9,17 h a priemerný klírens bol 30 l/h, u dospelých to bolo približne 70 l/h pri hmotnosti pacienta 70 kg. Predpokladá sa, že ustálené plazmatické koncentrácie po perorálnom podaní sú u detí o niečo nižšie ako u dospelých.

Geriatrickí pacienti

Zvyšujúci sa vek môže ovplyvňovať farmakokinetiku u pacientov s hypertenziou. Eliminačný polčas u starších osôb môže byť dlhší. Súvis antihypertenzívneho účinku verapamílium-chloridu s vekom sa nezistil.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek nemá na farmakokinetiku verapamílium-chloridu žiadny vplyv, ako to preukázali porovnávacie štúdie u pacientov s terminálnou fázou zlyhávania obličiek a u osôb so zdravými obličkami. Verapamílium-chlorid a norverapamílium-chlorid nie sú významne odstraňované hemodialýzou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je polčas verapamílium-chloridu dlhší kvôli nižšiemu klírensu po perorálnom podaní a vyššiemu distribučnému objemu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Skúšky na akútnu toxicitu verapamílium-chloridu sa vykonali na rôznych druhoch zvierat. Priemerná hodnota akútnej toxicity (LD₅₀ v mg/kg) bola nasledovná:

Spôsob podávania	i. v.	i. p.	s. c.	p. o.
potkan	16	67	107	114
myš	8	68	68	163
morské prasa	-	-	-	140

Hodnota LD₅₀ (letálna dávka 50) je vypočítaná dávka, u ktorej sa očakáva úhyn 50 % zvierat.

Chronická toxicita

Skúšky na subchronickú a chronickú toxicitu sa vykonali na potkanoch a psoch. Verapamílium-chlorid vo vysokých dávkach (30 mg/kg telesnej hmotnosti a vyšších) spôsobil lentikulárne zmeny a/alebo zmeny očného viečka, ako aj katarakty na očiach psov rasy beagle. Tieto zmeny sa nevyskytli u žiadneho iného druhu zvierat. Nehlásil sa žiadny prípad kataraktu vyvolaný verapamílium-chloridom u ľudí.

Mutagenita a kancerogenita

V *in vivo* a *in vitro* skúškach sa nepreukázala mutagenita verapamílium-chloridu.

Dlhodobá skúška na potkanoch nepreukázala kancerogénny potenciál verapamílium-chloridu.

Reprodukčná toxikológia

Embryotoxické štúdie na dvoch druhoch zvierat nepreukázali teratogénny potenciál pri denných dávkach do 180 mg/m²/deň telesnej váhy u králikov a 360 mg/m²/deň telesnej hmotnosti u potkanov (v porovnaní s odporúčanou maximálnou dennou dávkou 300 mg/m² u ľudí). U potkanov však bola dávka podobná klinickej dávke 360 mg/m² embryocídna a spomalila rast a vývoj plodu. Tieto účinky sa vyskytli pri dávkach toxických pre matku (čo sa prejavuje zníženým príjmom potravy a prírastkom hmotnosti samíc). Ukázalo sa tiež, že táto perorálna dávka spôsobuje u potkanov hypotenziu. Neexistujú však primerané a dostatočne kontrolované štúdie u gravidných žien.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý bezvodý
hypromelóza
makrogol 6000
stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza
laurylsíran sodný
mastenec
oxid titaničitý E171

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Isoptin 40 mg: 3 roky

Isoptin 80 mg: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote 15 °C až 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Isoptin 40 mg: 20, 50 alebo 100 filmom obalených tabliet v PVC/Al blistroch, písomná informácia pre používateľa, škatuľka.

Isoptin 80 mg: 20, 50 alebo 100 filmom obalených tabliet v PVC/Al blistroch, písomná informácia pre používateľa, škatuľka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Isoptin 40 mg: 13/0629/70-C/S

Isoptin 80 mg: 13/0404/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1970

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. septembra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022