

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Isoptin RR 240 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 240 mg verapamilklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 37,1 mg (1,6 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Tablete su duguljaste, svijetlo zelene, s urezom na obje strane tablete i s utisnuta dva logo znaka s obje strane razdjelnog ureza na jednoj strani tablete, dimenzija 6.5 - 6.9 mm x 5.7 - 6.4 mm x 18.5 - 18.9 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake polovice, ali se ne smije drobiti niti žvakati.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Isoptin RR tablete indicirane su u odraslih bolesnika za:

- Liječenje blage do umjerene hipertenzije.
- Liječenje i profilaksu angine nakon infarkta miokarda u bolesnika bez srčanog zatajenja u slučaju kada beta blokatori nisu indicirani.
- Sekundarnu prevenciju reinfarkta miokarda u bolesnika bez srčanog zatajivanja s trajnom ili često ponavljajućom ishemijskom, koji ne uzimaju diuretike (osim diuretika koji se daju u malim dozama, kada se koriste zbog drugih indikacija, a ne zbog zatajivanja srca), u slučaju kada beta-blokatori nisu indicirani. Liječenje se mora započeti najmanje tjedan dana nakon akutnog infarkta miokarda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu verapamilklorida potrebno je individualno prilagoditi prema težini bolesti. Dugogodišnje kliničko iskustvo pokazuje da je srednja dnevna doza u svim indikacijama između 240 i 360 mg. Dnevna doza u kroničnoj primjeni ne smije premašiti 480 mg, iako se više doze mogu koristiti kroz kraći period. Ne postoji ograničenje u trajanju primjene. Dugotrajnu terapiju verapamilom se ne smije naglo prekinuti. Preporučuje se postupno smanjivanje doze.

Verapamilklorid u dozi od 40 mg se treba primjenjivati u bolesnika kod kojih je vjerojatan zadovoljavajući odgovor na niže doze verapamilklorida (npr. bolesnici s oštećenjem bubrega ili stariji bolesnici). Za bolesnike koji zahtijevaju više doze (npr. 240 mg do 480 mg verapamilklorida) potrebno je koristiti oblike s prikladnijim sadržajem djelatne tvari.

Hipertenzija: Jedna Isoptin RR tableta na dan. Kada je riječ o bolesnicima koji nisu prije uzimali verapamil ili bolesnicima starije dobi, liječnik treba razmotriti mogućnost da početna doza bude 120 mg, s inkrementalnim povišenjem od 120 mg u tjednim intervalima. Većina bolesnika reagira na dozu od 240 mg (jedna Isoptin RR tableta) na dan, koja im se daje u jednoj dozi. Ako se kontrola bolesti ne postigne nakon perioda od najmanje tjedan dana, doza se može povećati do najviše dvije Isoptin RR tablete na dan (jedna ujutro, a jedna uvečer u razmaku od oko dvanaest sati). Dodatno se sniženje krvnoga tlaka može postići kombiniranjem Isoptin RR tableta s drugim antihipertenzivima, osobito s diureticima.

Angina pectoris: Uobičajena doza je 120 mg do 240 mg Isoptin RR tableta dva puta dnevno, ovisno o kliničkom odgovoru. Preporučuje se da se niže doze s inkrementalnim povišenjem doze primjenjuju u bolesnika koji nisu prije uzimali verapamil.

Sekundarna prevencija reinfarkta u bolesnika bez zatajivanja srca i koji ne primaju diuretike s trajnom ili često ponavljajućom ishemijskom (osim diuretika koji se doziraju u malim dozama kada se koriste za druge indikacije, a ne za zatajivanje srca) te u slučajevima kada beta-blokatori nisu pogodni: Liječenje mora započeti najmanje jedan tjedan nakon akutnog infarkta miokarda. Daje se 360 mg/dan u podijeljenim dozama koje se uzimaju kao jedna tableta Isoptin RR tableta (240 mg) ujutro, a pola Isoptin RR tablete (120 mg) uvečer, svakodnevno.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Isoptin RR tablete ne preporučuju se za djecu.

Starije osobe

U bolesnika starije životne dobi preporučuje se niža početna doza, s inkrementalnim povišenjima u tjednim intervalima, osim ako nije oštećena funkcija jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.2. i 4.4.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelu 4.4. verapamilklorid se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega te se bolesnike mora pomno pratiti.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, metabolizam lijeka se produžuje u većoj ili manjoj mjeri ovisno o težini oštećenja jetrene funkcije, što može pojačati i produžiti učinke verapamilklorida. Stoga kod bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre dozu treba pažljivo prilagoditi te započeti s nižim dozama. (vidjeti dio 4.4.). Kod takvih je bolesnika potrebno primijeniti oprez prilikom povišenja doze.

Način primjene

Samo za primjenu kroz usta.

Tablete treba uzeti bez cuclanja ili žvakanja, s dovoljno tekućine, najbolje uz obrok ili kratko iza obroka. Verapamil se ne smije primjenjivati sa sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5.).

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na verapamilklorid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- kardiogeni šok.
- atrioventrikularni (AV) blok drugog ili trećeg stupnja (osim u bolesnika s ugrađenim elektrostimulatorom srca).
- sindrom bolesnog sinusnog čvora (osim u bolesnika s ugrađenim elektrostimulatorom srca).
- zatajenje srca s reduciranom e젝cijskom frakcijom manjom od 35% i/ili s plućnim okluzivnim tlakom > 20 mm Hg (ukoliko zatajenje nije sekundarno uzrokovano supraventrikularnom tahikardijom koja reagira na terapiju verapamilkloridom).

- atrijska fibrilacija/undulacija uz prisustvo akcesornog puta provođenja (npr. Wolf-Parkinson-White sindrom, Lown-Ganong-Levinov sindrom). Kod ovih bolesnika postoji rizik od pojave ventrikularnih tahiaritmija uključujući ventrikularnu fibrilaciju kod primjene verapamilklorida.
- značajna hipotenzija (sistolički krvni tlak ispod 90 mmHg)
- zatajenje lijevog ventrikula (LVF, engl. – *left ventricular failure*)
- unutar 7 dana od akutnog infarkta miokarda
- istodobna primjena s ivabradinom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Akutni infarkt miokarda

Primjenjujte s oprezom kod akutnog infarkta miokarda kompliciranog bradikardijom, izraženom hipotenzijom ili zatajivanjem lijeve klijetke.

Srčani blok/AV blok 1. stupnja/Bradikardija/Asistola

Verapamilklorid utječe na AV i SA čvor i produljuje AV vrijeme provođenja. Primjenjujte s oprezom budući da verapamilklorid može uzrokovati pogoršanje, odnosno pojavu AV bloka drugog ili trećeg stupnja (kontraindikacija) ili unifascikularnog, bifascikularnog ili trifascikularnog bloka grane snopa, što zahtijeva prestanak uzimanja verapamilklorida i, ako je potrebno, započinjanje odgovarajućeg liječenja.

Verapamilklorid utječe na AV i SA čvor i rijetko može uzrokovati AV blok drugog ili trećeg stupnja, bradikardiju i u krajnjem slučaju asistolu. Vjerojatnije je da će se ovi poremećaji provođenja pojaviti u bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora, koji je češći u bolesnika starije dobi.

Osim kod bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora, asistola je uglavnom kratkog trajanja (nekoliko sekundi ili manje), sa spontanom povratkom na AV nodalni ili normalni sinusni ritam. Ukoliko se to odmah ne dogodi, smjesta treba započeti odgovarajuće liječenje. Vidjeti dio 4.8.

Prilikom liječenja hipertenzije potrebno je kontrolirati krvni tlak bolesnika u redovitim intervalima.

Potrebno je primijeniti oprez u bolesnika s: ventrikularnom tahikardijom sa širokim kompleksima, bradikardijom s manje od 50 otkucaja u minuti, sistoličkim krvnim tlakom nižim od 90 mmHg, atrijskom fibrilacijom/undulacijom, sindromom simultane preekscitacije, npr. Wolff-Parkinson White sindromom (zbog rizika od induciranja ventrikularne tahikardije). Intravenski beta blokatori se ne smiju istovremeno primjenjivati u bolesnika koji uzimaju verapamil s produljenim oslobađanjem (osim u jedinicama hitne službe).

Ukoliko se pojave kardiovaskularne nuspojave, potrebno je primijeniti potrebne mjere liječenja kao kod predoziranja (vidjeti dio 4.9.).

Antiaritmici

Istodobna primjena verapamila i antiaritmjskih lijekova može dovesti do dodatnog kardiovaskularnog učinka (npr. AV bloka višeg stupnja, bradikardije, zatajenja srca, izražene hipotenzije).

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni verapamila s antiaritmnicima bilo kojim načinom primjene.

Beta blokatori

Istodobna primjena verapamila i beta-blokatora može dovesti do dodatnog kardiovaskularnog učinka (npr. AV bloka višeg stupnja, bradikardije, zatajenja srca, izražene hipotenzije).

Kod bolesnika koji istodobno uzimaju timolol (beta-adrenergički blokator) kapi za oči i oralni verapamilklorid zabilježena je asimptomatska bradikardija (36 otkucaja/minuta) s lutajućim atrijskim srčanim stimulatorom.

Verapamil se ne smije primjenjivati u kombinaciji s intravenski primijenjenim beta blokatorima. U slučaju istodobne primjene verapamila s beta blokatorima namijenjenim peroralnoj primjeni potreban je poseban oprez.

Kolhicin

Zabilježen je jedan slučaj paralize (tetrapareze) u postmarketinškom praćenju, povezan s istodobnom primjenom verapamila i kolhicina. Uzrok je možda to što kolhicin prelazi krvno-moždanu barijeru kada verapamil inhibira CYP3A4 i P-gp. Istodobna primjena verapamila i kolhicina se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Digoksin

Ukoliko se verapamil primjenjuje istodobno s digoksinom, potrebno je smanjiti dozu digoksina. Vidjeti dio 4.5.

Zatajenje srca

Kod bolesnika sa zatajenjem srca sa smanjenom e젝cijskom frakcijom, ali većom od 35%, prije početka liječenja verapamilom potrebna je kompenzacija te je potrebno odgovarajuće liječenje tijekom uzimanja verapamila.

Hipotenzija

Primjena intravenskog verapamila često uzrokuje smanjenje krvnog tlaka ispod osnovne vrijednosti što je uobičajeno prolazno i asimptomatsko, no može rezultirati omaglicom.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze („statini“) - vidjeti dio 4.5. 'Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Bolesti kod kojih je zahvaćen neuromuskularni prijenos

Verapamil se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s bolestima kod kojih je zahvaćen neuromuskularni prijenos (miastenia gravis, Lambert-Eaton sindrom, uznapredovala Duchenne-ova mišićna distrofija).

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Iako je u robusnim usporednim ispitivanjima pokazano da smanjena bubrežna funkcija nema utjecaja na farmakokinetiku verapamila kod bolesnika u terminalnoj fazi zatajenja bubrega, nekoliko slučajeva pokazuje da verapamil treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega te da te bolesnike treba redovito pratiti.

Verapamil se ne može ukloniti hemodijalizom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti također dio 4.2.).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 37,1 mg natrija po tableti, što odgovara 1,9% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro metabolička ispitivanja upućuju na to da se verapamilklorid metabolizira citokromom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. Verapamil inhibira enzime CYP3A4 i P-glikoprotein (P-gp). Klinički bitne interakcije prijavljene su prilikom uporabe inhibitora CYP3A4 što je uzrokovalo porast koncentracije verapamila u krvi, dok su lijekovi koji induciraju CYP3A4 smanjivali razine verapamila u krvi. Stoga bolesnike treba pratiti zbog mogućih interakcija. Istodobna primjena verapamila i lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A4 ili koji su supstrati P-glikoproteina, može biti povezana s povećanjem koncentracije lijeka, što može pojačati ili produžiti terapijske i štetne učinke lijeka koji se istovremeno primjenjuje.

Sljedeća tablica prikazuje moguće farmakokinetičke interakcije:

Potencijalne interakcije povezane s CYP-450 enzimskim sustavom		
Istodobno primijenjen lijek	Mogući učinak na verapamil ili istodobno primijenjen lijek	Komentar
<i>Alfa blokatori</i>		
Prazosin	↑ C _{max} prazosina (~40%) bez utjecaja na poluvijek	Pojačavanje hipotenzivnog učinka.
Terazosin	↑ AUC terazosina (~24%) i C _{max} (~25%)	
<i>Antiaritmici</i>		
Flekainid	Minimalni utjecaj na klirens flekainida u plazmi (<~10%); nema utjecaja na klirens verapamila	Vidjeti dio 4.4.
Kinidin	↓ klirens kinidina nakon oralnog uzimanja (~35%)	Hipotenzija. Plućni edem se može javiti u bolesnika s hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom.
<i>Antiastmatici</i>		
Teofilin	↓ klirens (~20%) nakon oralne i sistemske uporabe	Smanjenje klirensa bilo je niže u pušača (~11%)
<i>Antikonvulzivi/Antiepileptici</i>		
Karbamazepin	↑ AUC karbamazepina (~46%) u bolesnika s refraktornom parcijalnom epilepsijom	Povišenje razine karbamazepina. To može dovesti do pojave nuspojava uzrokovanih karbamazepinom kao što su diplopija, glavobolja, ataksija ili omaglica.
Fenitoin	↓ razine verapamila u plazmi	
<i>Antidepresivi</i>		
Imipramin	↑ AUC imipramina (~15%)	Bez utjecaja na razinu aktivnog metabolita, dezipramina
<i>Antidijabetici</i>		
Glibenklamid	↑ C _{max} glibenklamida (~28%), AUC (~26%)	
<i>Lijekovi protiv gihta</i>		
Kolhicin	↑ AUC kolhicina (~2 puta) i C _{max} (~1,3 puta)	Smanjiti dozu kolhicina (vidjeti Sažetak za kolhicin)
<i>Antimikrobni lijekovi</i>		
Klaritromicin	Moguć ↑ razina verapamila	
Eritromicin	Moguć ↑ razina verapamila	
Rifampicin	↓ AUC verapamila (~97%), C _{max} (~94%), bioraspodivnost nakon oralnog uzimanja (~92%)	Može doći do smanjenja učinka verapamila na snižavanje krvnog tlaka.
Telitromicin	Moguć ↑ razina verapamila	
<i>Antineoplastici</i>		

Potencijalne interakcije povezane s CYP-450 enzimskim sustavom		
Istodobno primijenjen lijek	Mogući učinak na verapamil ili istodobno primijenjen lijek	Komentar
Doksorubicin	↑ AUC (104%) i C_{max} doksorubicina (61%) pri oralnoj primjeni verapamila	U bolesnika s karcinomom malih stanica pluća
	Nema bitne promjene u farmakokinetici doksorubicina nakon intravenske primjene verapamila	U bolesnika s uznapredovalim novotvoreninama
Barbiturati		
Fenobarbital	↑ klirensa verapamila nakon oralnog uzimanja (~5 puta)	
Benzodiazepini i ostali anksiolitici		
Buspiron	↑ AUC buspirona, C_{max} ~3.4 puta	
Midazolam	↑ AUC (~3 puta) i C_{max} (~2 puta) midazolama	
Beta blokatori		
Metoprolol	↑ AUC (~32,5%) i C_{max} (~41%) metoprolola u bolesnika s anginom	Vidjeti dio 4.4.
Propranolol	↑ AUC (~65%) i C_{max} (~94%) propranolola u bolesnika s anginom	
Srčani glikozidi		
Digitoksin	↓ ukupni (~27%) i ekstrarenalni (~29%) klirens digitoksina	
Digoksin	Zdrave osobe: ↑ C_{max} digoksina (~44%) ↑ C_{12h} digoksina (~53%), ↑ C_{ss} digoksina (~44%) i ↑ AUC digoksina (~50%)	Smanjiti dozu digoksina. Također vidjeti dio 4.4.
Antagonisti H2 receptora		
Cimetidin	↑ AUC R- (~25%) i S- (~40%) verapamila uz prateće smanjenje klirensa R- i S- verapamila	
Imunosupresivi		
Ciklosporin	↑ AUC, C_{ss} i C_{max} ciklosporina ~45%	
Everolimus	Everolimus: ↑ AUC (~3,5 puta) i ↑ C_{max} (~2,3 puta) Verapamil: ↑ C_{min} (~2,3 puta)	Možda će biti potrebno odrediti razine everolimusa i prilagoditi dozu.
Sirolimus	↑ AUC sirolimusa (~2,2 puta); S-verapamil ↑ AUC (~1,5 puta)	Možda će biti potrebno odrediti razine sirolimusa i prilagoditi dozu.
Takrolimus	Moguć ↑ razina takrolimusa	
Hipolipemici (inhibitori HMG-CoA reduktaze)		
Atorvastatin	Moguć ↑ razina atorvastatina ↑ AUC verapamila ~43%	Vidjeti dio 4.4.
Lovastatin	Moguć ↑ razina lovastatina ↑ AUC verapamila (~63%) i C_{max} (~32%)	
Simvastatin	↑ AUC (~2,6 puta) i C_{max} (~4,6 puta) simvastatina	
Agonisti serotonininskih receptora		
Almotriptan	↑ AUC (~20%) i C_{max} (~24%) almotriptana	

Potencijalne interakcije povezane s CYP-450 enzimskim sustavom		
Istodobno primijenjen lijek	Mogući učinak na verapamil ili istodobno primijenjen lijek	Komentar
<i>Lijekovi koji povećavaju ekskreciju urične kiseline</i>		
Sulfinpirazon	↑ klirensa verapamila (~3 puta) nakon oralne primjene ↓ bioraspoloživosti (~60%)	Može doći do smanjenja učinka verapamila na snižavanje krvnog tlaka.
<i>Drugi lijekovi</i>		
Sok grejpa	↑ AUC R- (~49%) i S- (~37%) verapamila ↑ C _{max} R- (~75%) i S- (~51%) verapamila	Poluvijek eliminacije i bubrežni klirens nisu zahvaćeni. Stoga se sok grejpa ne smije uzeti s verapamilom.
Gospina trava	↓ AUC R- (~78%) i S- (~80%) verapamila uz prateće smanjenje C _{max}	

Ostale interakcije i dodatne informacije o interakcijama

Antihipertenzivi, diuretici, vazodilatatori

Pojačavanje hipotenzivnog učinka.

HIV antivirusni lijekovi

Zbog metaboličkog inhibitornog učinka nekih HIV antivirusnih lijekova, poput ritonavira, koncentracije verapamila u plazmi mogu porasti. Potreban je oprez ili se može smanjiti doza verapamila.

Litij

Povišena osjetljivost na učinke litija (neurotoksičnost) prijavljena je prilikom istodobne primjene verapamila i litija i to ili bez promjene ili s povišenjem razina litija u serumu. Dodavanje verapamila je, međutim, također rezultiralo snižavanjem razina litija u serumu u bolesnika s kroničnim stabilnim liječenjem oralnim litijem. Potrebno je pažljivo motriti bolesnike na istodobnoj terapiji verapamilom i litijem.

Neuromuskularni blokatori

Podaci iz kliničkih ispitivanja i iz ispitivanja na životinjama upućuju na to da verapamil može potencirati učinak neuromuskularnih blokatora (kurare skupine i depolarizacijske skupine). Možda će biti potrebno smanjiti dozu verapamila i/ili dozu neuromuskularnog blokatora prilikom istodobne primjene ovih lijekova.

Acetilsalicilatna kiselina

Povećana sklonost krvarenju.

Etanol (alkohol)

Povećanje razine etanola u krvi.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)

Liječenje inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin ili lovastatin) u bolesnika koji uzimaju verapamil trebalo bi početi najnižim mogućim dozama, a potom postepeno povećavati. Ukoliko se primjena verapamila započinje u bolesnika koji je već na terapiji inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin ili lovastatin), treba razmotriti smanjenje doze statina i prilagoditi ju koncentraciji kolesterola u serumu.

Fluvastatin, pravastatin i rosuvastatin se ne metaboliziraju enzimom CYP3A4 te postoji manja mogućnost interakcije ovih statina s verapamilom.

Antikoagulansi

Dabigatran

Očekuje se da će istodobna primjena verapamilklorida i dabigatrana prouzročiti povećane koncentracije dabigatrana u plazmi. Potreban je oprez zbog rizika od krvarenja. U slučaju istodobne primjene dabigatraneteksilata (150 mg) i oralnog verapamila, C_{max} i AUC dabigatrana bili su povišeni, ali veličina te promjene se razlikuje ovisno o vremenu primjene i formulaciji verapamila. Izloženost dabigatranu bila je povećana uz primjenu verapamila s produljenim oslobađanjem u dozi od 240 mg (povećanje C_{max} za oko 90 % i AUC za oko 70 %).

Preporučuje se pažljivo kliničko praćenje ako se verapamil kombinira s dabigatraneteksilatom i posebice u slučaju pojave krvarenja, osobito u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Može biti potrebno smanjenje doze dabigatrana kada se primjenjuje istovremeno s verapamilom za peroralnu primjenu (vidjeti označivanje dabigatrana za upute o doziranju).

Ostali direktni oralni antikoagulansi (DOAC, engl. direct oral anticoagulants)

Bioraspoloživost direktnih oralnih antikoagulansa može biti povećana zbog povećane apsorpcije, budući da su supstrati P-glikoproteina te, ukoliko je primjenjivo, zbog smanjene eliminacije direktnih oralnih antikoagulansa koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Neki podaci upućuju na moguće povećanje rizika od krvarenja, osobito u bolesnika s drugim faktorima rizika. Prilikom istodobne primjene s verapamilom, dozu direktnih oralnih antikoagulansa možda će biti potrebno smanjiti (vidjeti označivanje direktnih oralnih antikoagulansa za upute o doziranju).

Ivabradin

Istodobna primjena verapamilklorida s ivabradinom je kontraindicirana. Zbog dodatnog učinka verapamilklorida na ivabradin, u smislu sniženja srčane frekvencije, istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Metformin

Istodobna primjena verapamila s metforminom može smanjiti djelotvornost metformina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje primjereni podaci o uporabi verapamilklorida u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Verapamilklorid se smije primjenjivati u trudnoći samo ako je to izrazito nužno.

Verapamil prolazi posteljicu i izmjeren je u krvi iz pupkovine.

Dojenje

Verapamilklorid se izlučuje u majčino mlijeko. Ograničeni podaci o oralnom uzimanju verapamilklorida pokazuju da je doza kod dojenčadi niska (0,1-1% majčine doze) te da se verapamilklorid može koristiti za vrijeme dojenja.

Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava kod dojenčadi, verapamilklorid tijekom dojenja smije se koristiti samo ako je neophodno za dobrobit majke.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovisno o osjetljivosti pojedinca, verapamilklorid može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, rada na strojevima ili rada u opasnim uvjetima. To osobito vrijedi u početnim fazama liječenja, kod povišenja doze, kada bolesnik prelazi s terapije nekim drugim lijekom na verapamilklorid ili kod istodobnog uzimanja alkohola. Verapamilklorid može povisiti razine alkohola u krvi i usporiti njegovu eliminaciju. Stoga učinci alkohola mogu biti povećani.

4.8. Nuspojave

Sljedeće nuspojave su zabilježene u kliničkim ispitivanjima, spontanom prijavljivanjem nakon stavljanja verapamilklorida u promet ili iz kliničkih ispitivanja faze IV, i navedene su u nastavku prema organskim sustavima.

Učestalost pojavljivanja je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

a) Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave su glavobolja, omaglica, poremećaji probavnog sustava (mučnina, konstipacija i bolovi u abdomenu), kao i bradikardija, tahikardija, palpitacije, hipotenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine, periferni edem i umor.

b) Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i praćenjem nakon stavljanja verapamilklorida u promet:

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				Preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Omaglica		Parestezija Tremor	Ekstrapiramidni poremećaji, paraliza (tetrapareza) ¹ , Napadaji
Poremećaji metabolizma i prehrane				Hiperkalemija
Psihijatrijski poremećaji			Somnolencija	
Poremećaji uha i labirinta			Tinitus	Vertigo
Srčani poremećaji	Bradikardija	Palpitacije Tahikardija		Atrioventrikularni blok (1°, 2°, 3°), Zatajenje srca, Sinusni arest, Sinusna bradikardija; asistola
Krvožilni poremećaji	Crvenilo uz osjećaj vrućine, Hipotenzija			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja				Bronhospazam, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Konstipacija, Mučnina	Bolovi u abdomenu	Povraćanje	Nelagoda u abdomenu, Hiperplazija gingive, Ileus
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Hiperhidroza	Angioedem, Stevens-Johnsonov sindrom, Multiformni eritem, Alopecija, Pruritus, Purpura, Makulopapularni

				osip, Urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Artralgija, Mišićna slabost, Mijalgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Zatajenje bubrega
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				Erektilna disfunkcija, Galaktoreja, Ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem	Umor		
Pretrage				Povišene vrijednosti prolaktina u krvi, Povišene vrijednosti jetrenih enzima

¹ Zabilježen je jedan slučaj paralize (tetrapareze) u postmarketinškom praćenju, povezan s istodobnom primjenom verapamila i kolhicina. Uzrok je možda to što kolhicin prelazi krvno-moždanu barijeru kada verapamil inhibira CYP3A4 i P-gp. Vidjeti dio 4.5.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Hipotenzija, šok, gubitak svijesti, AV blok 1. i 2. stupnja (često u obliku Wenckebachovog fenomena s ili bez ektopičnih ritmova), potpuni AV blok s potpunom AV disocijacijom, ektopični ritam, asistola, sinusna bradikardija, sinusni zastoj, sindrom akutnog respiratornog distresa, hiperglikemija, stupor i metabolička acidoza. Bilo je smrtnih slučajeva kao posljedica predoziranja.

Liječenje

Liječenje predoziranja verapamilkloridom ovisi o vrsti i težini simptoma.

Specifični antidot je kalcij, npr. 10 – 20 ml 10%-tne otopine kalcijevog glukonata (2,25 – 4,5 mmol) primijenjene intravenski ili, kada je to potrebno, primijenjene u obliku ponovljene injekcije ili kontinuirane infuzije (npr. 5 mmol/sat). Može biti prikladno provesti ispiranje želuca i primijeniti uobičajene mjere opreza. Potrebno je također primijeniti uobičajene hitne mjere opreza za akutni kardiovaskularni kolaps, nakon čega treba slijediti intenzivna njega bolesnika.

Slično tome, u slučaju AV bloka 2. i 3. stupnja potrebno je razmotriti primjenu atropina, izoprenalina, orciprenalina te, ukoliko je potrebno, elektrostimulatora srca.

Asistolu treba liječiti uobičajenim potpornim mjerama uključujući beta adrenergičku stimulaciju (npr. izoprotenerolklorid).

Ako se pojave znakovi insuficijencije miokarda, potrebno je primijeniti dopamin, dobutamin, srčane glikozide ili kalcijev glukonat (10 – 20 ml 10%-tne otopine).

U slučaju hipotenzije, nakon postavljanja bolesnika u prikladan položaj, mogu se primijeniti dopamin, dobutamin ili noradrenalin.

Zbog potencijalno odgođene apsorpcije proizvoda s postupnim otpuštanjem, bolesnike treba zadržati u

bolnici na promatranju do 48 sati. Verapamilklorid se ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori kalcijevih kanala, Selektivni blokatori kalcijevih kanala s direktnim djelovanjem na srce, ATK oznaka: C08DA01

Verapamil blokira transmembranski ulaz kalcijevih iona u stanice srčanog i vaskularnih mišića. Snižava potrebe miokarda za kisikom direktno djelujući na metaboličke procese potrošnje energije u stanicama srčanog mišića i indirektno na smanjenje tlačnog opterećenja srca (afterload).

Učinak blokiranja kalcijevih kanala na glatko mišićno tkivo koronarnih arterija povisuje prokrvljenost miokarda, čak i kod tkiva koje se nalazi dalje od mjesta suženja žile, i smanjuje spazam koronarnih arterija.

Antihipertenzivni učinak verapamila se temelji na snižavanju perifernog vaskularnog otpora – bez posljedičnog povišenja srčane frekvencije. Nema značajnijeg učinka na normalni krvni tlak.

Verapamil posjeduje dobre antiaritmijske učinke, pogotovo u prisutnosti supraventrikularnih aritmija. Odgada provođenje u atrioventrikularnom čvoru. Rezultat toga je, ovisno o vrsti poremećaja ritma, oporavak sinusnog ritma i/ili normalizacija ventrikularne frekvencije. Normalan srčani ritam je nepromijenjen ili blago snižen.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Verapamilklorid je racemična smjesa koja se sastoji od jednakog udjela R-enantiomera i S-enantiomera. Verapamil se opsežno metabolizira. Norverapamil je jedan od 12 identificiranih metabolita u urinu, ima 10 do 20% farmakoloških učinaka verapamila te čini 6% izlučenog lijeka. Stanja dinamičke ravnoteže koncentracija norverapamila i verapamila u plazmi su slična. Stanje dinamičke ravnoteže nakon višestrukog doziranja jednom dnevno postignuto je nakon tri do četiri dana.

Apsorpcija

Više od 90% verapamila se brzo apsorbira iz tankog crijeva nakon oralne primjene. Srednja sistemska raspoloživost nepromijenjenog spoja nakon jednokratne doze verapamila s trenutnim oslobađanjem je 22%, a 33% nakon jednokratne doze verapamila s produljenim oslobađanjem, zbog značajnog metabolizma tijekom prvog prolaska kroz jetru. Bioraspoloživost je otprilike dva puta veća nakon ponovljene primjene. Vršne koncentracije verapamila u plazmi postižu se jedan do dva sata nakon primjene verapamila s trenutnim oslobađanjem, te četiri do pet sati nakon primjene verapamila s produljenim oslobađanjem.

Vršna koncentracija norverapamila u plazmi je postignuta otprilike jedan sat nakon primjene verapamila s trenutnim oslobađanjem, te pet sati nakon primjene verapamila s produljenim oslobađanjem. Hrana nema nikakvog utjecaja na bioraspoloživost verapamila.

Distribucija

Verapamil se široko distribuira po svim tkivima tijela s volumenom distribucije u rasponu 1,8-6,8 l/kg u zdravih ispitanika. Vežanje na proteine plazme je oko 90%.

Biotransformacija

Verapamil se opsežno metabolizira. *In vitro* metabolička ispitivanja upućuju na to da se verapamil metabolizira citokromom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. U zdravih muškaraca oralno primijenjen verapamilklorid podliježe opsežnom metabolizmu u jetri s identificiranih 12 metabolita, od kojih je većina u tragovima. Većina metabolita je identificirana kao različiti N- i O-

dealkilirani produkti verapamila. Od tih metabolita samo norverapamil ima neke značajne farmakološke učinke (oko 20% od ishodišnog lijeka), koji su primijećeni u ispitivanju na psima.

Eliminacija

Nakon primjene intravenske infuzije verapamil se eliminira biekspencijalno s brzom ranom distribucijskom fazom (poluvijek eliminacije oko četiri minute) i sporijom terminalnom eliminacijskom fazom (poluvijek eliminacije dva do pet sati). Nakon oralne primjene poluvijek eliminacije je tri do sedam sati. Oko 50% doze eliminira se bubregom u roku od 24 sata, 70% u roku od pet dana. Do 16% doze izlučuje se stolicom. Otprilike 3 do 4% bubregom izlučenog lijeka eliminira se u nepromijenjenom obliku. Ukupni klirens verapamila je skoro jednak protoku krvi kroz jetru, otprilike 1 l/h/kg (raspon 0,7-1,3 l/h/kg).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Dostupne su ograničene farmakokinetičke informacije za pedijatrijsku populaciju. Nakon intravenske primjene srednji poluvijek eliminacije verapamila je bio 9,17 sati, a srednji klirens 30 l/h, dok je u odrasle osobe od 70 kg oko 70 l/h. Nakon oralne primjene stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi nešto je niže u pedijatrijske populacije u odnosu na odrasle.

Starije osobe

Starenje može utjecati na farmakokinetiku verapamila danog hipertoničarima. Poluvijek eliminacije može biti povećan u starijih. Antihipertenzivni učinak verapamila nije povezan sa starosnom dobi.

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega ne utječe na farmakokinetiku verapamila, što je pokazano usporednim ispitivanjima u bolesnika sa zatajenjem bubrega zadnjeg stupnja i ispitanika sa zdravim bubrezima. Verapamil i norverapamil se ne uklanjaju značajno hemodijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Poluvijek eliminacije verapamila je produljen u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog nižeg oralnog klirensa i većeg volumena distribucije.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena na kunićima i štakorima pri primjeni oralnih doza verapamila do 180 mg/m²/dan i 360 mg/m²/dan (u usporedbi s najvećom preporučenom dnevnom dozom u ljudi od 300 mg/m²) nisu dokazala teratogenost. Međutim, u štakora je doza slična kliničkoj dozi (360 mg/m²) imala embriocidni učinak i usporavala je rast i razvoj fetusa. Ovi učinci pojavili su se u prisutnosti toksičnosti za majku (odražene smanjenom konzumacijom hrane i smanjenim porastom težine skotnih štakorica). Pokazalo se kako ova oralna doza također uzrokuje hipotenziju kod štakora. Ne postoje odgovarajuća te dobro kontrolirana ispitivanja na trudnicama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

natrijev alginat
povidon K30
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat
voda, pročišćena

Film ovojnica:

hipromeloza

talk
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
makrogol 6000
bojilo Quinoline yellow (E104)
bojilo Indigotine (Indigo carmine) (E132)
montan glikol vosak

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 (2 x 10) tableta s produljenim oslobađanjem u blisteru (PVC/PVDC/Al).
30 (2 x 15) tableta s produljenim oslobađanjem u blisteru (PVC/PVDC/Al).
30 (3 x 10) tableta s produljenim oslobađanjem u blisteru (PVC/PVDC/Al).

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-343032655

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. listopada 1992.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. srpnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

6. ožujka 2023.