

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Isoptin 40 mg filmom obložene tablete
Isoptin 80 mg filmom obložene tablete
Isoptin 120 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka Isoptin 40 mg filmom obložena tableta sadrži 40 mg verapamilklorida.
Svaka Isoptin 80 mg filmom obložena tableta sadrži 80 mg verapamilklorida.
Svaka Isoptin 120 mg filmom obložena tableta sadrži 120 mg verapamilklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Isoptin 40 mg filmom obložene tablete su žute, bikonveksne, promjera oko 7,5 mm.
Isoptin 80 mg filmom obložene tablete su žute, bikonveksne, promjera oko 9,5 mm.
Isoptin 120 mg filmom obložene tablete su žute, bikonveksne, promjera oko 11,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Isoptin tablete indicirane su za:

- liječenje i profilaksu angine pektoris;
- liječenje poremećaja srčanog ritma u paroksizmalnoj supraventrikularnoj tahikardiji, fibrilaciji/undulaciji atrijske s ubrzanim atrioventrikularnim provođenjem (osim u Wolff-Parkinson-Whiteo ili Lown-Ganong-Levin sindromu);
- sekundarnu prevenciju reinfarkta miokarda u bolesnika bez srčanog zatajivanja, a koji ne primaju diuretike (osim diuretika koji se daju u malim dozama, kada se koriste zbog drugih indikacija, a ne zbog zatajivanja srca) te gdje beta-blokatori nisu pogodni. Liječenje se mora započeti najmanje tjedan dana nakon akutnog infarkta miokarda.
- liječenje blage do umjerene hipertenzije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu verapamilklorida treba podesiti individualno, ovisno o težini bolesti. Dugogodišnje kliničko iskustvo pokazuje da je srednja dnevna doza u svim indikacijama između 240 mg i 360 mg. Dnevna doza dugoročno ne smije premašiti 480 mg, iako se u kraćem vremenskom razdoblju mogu primjenjivati i više doze. Ne postoji ograničenje u trajanju primjene.

Ne smije se naglo prekinuti primjena verapamilklorida nakon dugotrajne uporabe, već se preporučuje postupno smanjivanje doze.

Hipertenzija

Uobičajena doza je 240 mg na dan. Kada je riječ o bolesnicima koji nisu prije uzimali verapamil, liječnik treba razmotriti mogućnost da se liječenje započne s početnom dozom od 120 mg. Većina bolesnika reagira na dozu od 240 mg 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 480 mg na dan (podijeljeno u dvije doze, jedna ujutro, a druga uvečer u razmaku od otprilike 12 sati). Dodatno se sniženje krvnoga tlaka može postići kombiniranjem Isoptin tableta s drugim antihipertenzivima, osobito s diureticima.

Angina pectoris

Uobičajena doza je 240 mg dva puta na dan. Mali broj bolesnika reagira na manju dozu, a u slučajevima kada je to indicirano, doza se može podešavati tako da se smanji na dozu od 240 mg jednom dnevno.

Sekundarna prevencija reinfarkta u bolesnika bez zatajivanja srca i koji ne primaju diuretike (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 doza od 360 mg dnevno, u podijeljenim dozama, koje se uzimaju na slijedeći način: 240 mg ujutro te 120 mg uvečer, svakodnevno.

Koronarna arterijska bolest, paroksizmalna supraventrikularna tahikardija, undulacija atrijske i fibrilacija atrijske (odrasli i adolescenti teži od 50 kg)

120 do 480 mg podijeljeno u tri ili četiri doze

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (samo za poremećaj srčanog ritma)

Do 2 godine starosti: 20 mg verapamilklorida dvije do tri doze.

Od 2 do 6 godina starosti: 80 mg do 120 mg verapamilklorida podijeljeno u dvije do tri doze.

Od 6 do 14 godina: 80 mg do 360 mg verapamilklorida podijeljeno u dvije do četiri doze.

Starije osobe

Preporučuje se doza za odrasle, osim ako nije oštećena funkcija jetre ili bubrega (vidjeti dio 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

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, metabolizam lijeka se produžuje u većoj ili manjoj mjeri, ovisno o težini jetrene disfunkcije, što može pojačati i produžiti učinke verapamilklorida. Stoga je u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre potrebno pažljivo prilagoditi dozu, a liječenje započeti nižim dozama (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete se ne smiju otapati u ustima ili žvakati, već ih treba progutati s dovoljno tekućine i to najbolje uz obrok ili ubrzo nakon njega. Isoptin 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 funkcionirajućim ugrađenim srčanim stimulatorom).
- Sindrom bolesnog sinusnog čvora (osim u bolesnika s funkcionirajućim ugrađenim srčanim stimulatorom).
- Zatajenje srca s reduciranom izbačajnom frakcijom manjom od 35% i/ili s plućnim okluzivnim tlakom iznad 20 mm Hg (osim sekundarno na supraventrikularnu tahikardiju podložnu terapiji verapamilkloridom).
- Atrijska fibrilacija/undulacija uz prisustvo akcesornog puta provođenja (npr. Wolff-Parkinson-White sindrom, Lown-Ganong-Levin sindrom). Kod ovih bolesnika postoji rizik od pojave ventrikularnih tahiaritmija uključujući ventrikularnu fibrilaciju kod primjene verapamilklorida.
- Hipotenzija sa sistoličkim tlakom nižim od 90 mmHg.
- Istodobna primjena s ivabradinom (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena sa sokom od grejpa (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 povećava AV vrijeme provođenja. Primjenjujte s oprezom s obzirom da pojava atrioventrikularnog (AV) bloka drugog ili trećeg stupnja (kontraindikacija) ili unifascikularnog, bifascikularnog ili trifascikularnog bloka grane snopa zahtijeva prestanak uzimanja sljedećih doza verapamilklorida i, ako je potrebno, započinjanje odgovarajućeg liječenja.

Verapamilklorid utječe na AV i SA čvor i rijetko može dovesti do atrioventrikularnog (AV) bloka drugog ili trećeg stupnja, bradikardije i u krajnjem slučaju asistole. Ovo će se vjerojatnije dogoditi u bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora, koji je češći u starijih bolesnika.

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.

Antiaritmici

Istodobna primjena verapamila i antiaritmijskih 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 s izbačajnom frakcijom 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

Pedijatrijska populacija

Verapamil se ne smije primjenjivati u djece sa aritmijama bez preporuke specijalista; neke supraventrikularne aritmije u dječjoj dobi mogu biti ubrzane verapamilom sa ozbiljnim posljedicama.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Iako je u robusnim usporednim ispitivanjima pokazano da smanjena bubrežna funkcija nema utjecaja na farmakokinetiku verapamila u bolesnika sa zatajenjem bubrega zadnjeg stupnja, 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 manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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 značajne interakcije zabilježene prilikom uporabe inhibitora CYP3A4 što je uzrokovalo porast koncentracije verapamilklorida u plazmi, dok su lijekovi koji induciraju CYP3A4 doveli do smanjenja koncentracije verapamilklorida u plazmi. Stoga bolesnike treba pratiti zbog mogućih interakcija.

Slijedeća 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	povišene C_{max} prazosina (~40%) bez utjecaja na poluvijek eliminacije	Pojačavanje hipotenzivnog učinka.
terazosin	povišeni AUC (~24%) i C_{max} (~25%) terazosina	
<i>Antiaritmiци</i>		
flekainid	minimalni učinak na klirens flekainida iz plazme (<~10%); ne utječe na klirens verapamila iz plazme	Vidjeti dio 4.4.
kinidin	smanjen oralni klirens kinidina (~35%)	Hipotenzija. Plućni edem se može javiti u bolesnika s hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom.
<i>Antiastmatici</i>		
teofilin	smanjen klirens (~20%) nakon oralne i sistemske uporabe	Smanjenje klirensa bilo je niže u pušača (~11%)
<i>Antikonvulzivi/Antiepileptici</i>		
karbamazepin	porast 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	smanjene razine verapamila u plazmi	
<i>Antidepresivi</i>		
imipramin	porast AUC imipramina (~15%)	Nema učinka na razinu aktivnog metabolita, dezipramina.
<i>Antidijabetici</i>		
glibenklamid	porast C_{max} (~28%), AUC (~26%) glibenklamid	
<i>Lijekovi protiv gihta</i>		

kolhicin	Porast AUC kolhicina (~2 puta) i C_{max} (~1,3 puta)	Smanjiti dozu kolhicina (vidjeti Sažetak za kolhicin).
Antimikrobni lijekovi		
klaritromicin	moгуć porast razine verapamila	
eritromicin	moгуć porast razine verapamila	
rifampicin	smanjenje AUC (~97%), C_{max} (~94%), oralne bioraspoloživosti (~92%) verapamila	Može doći do smanjenja učinka verapamila na snižavanje krvnog tlaka.
telitromicin	moгуć porast razine verapamila	
Antineoplastici		
doksorubicin	porast AUC (104%) i C_{max} (61%) doksorubicina tijekom oralne primjene 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	porast oralnog klirensa verapamila (~peterostruko)	
Benzodiazepini i drugi anksiolitici		
buspiron	porast AUC i C_{max} buspirona za ~3,4 puta	
midazolam	porast AUC (~trostruko) i C_{max} (~dvostruko) midazolama	
Beta blokatori		
metoprolol	porast AUC (~32,5%) i C_{max} (~41%) metoprolola u bolesnika s anginom	Vidjeti dio 4.4.
propranolol	porast AUC (~65%) i C_{max} (~94%) propranolola u bolesnika s anginom	
Srčani glikozidi		
digitoksin	pad ukupnog klirensa (~27%) i izvanbubrežnog klirensa (~29%) digitoksina	
digoksin	Zdravi ispitanici: Porast C_{max} digoksina (~44%) porast C_{12h} digoksina (~53%), C_{ss} digoksina (~44%) i AUC digoksina (~50%)	Smanjiti dozu digoksina. Također vidjeti dio 4.4.
Antagonisti H2 receptora		
cimetidin	porast AUC R- (~25%) i S- (~40%) verapamila uz prateće smanjenje klirensa R- i S-verapamila	
Imunosupresivi		
ciklosporin	porast AUC, C_{ss} , C_{max} ciklosporina ~45%	
everolimus	Everolimus: porast AUC (~3,5 puta) i C_{max} (~2,3 puta)	Možda će biti potrebno odrediti razine everolimusa i prilagoditi

	Verapamil: porast C_{min} (~2,3 puta)	dozu.
sirolimus	porast AUC sirolimusa (~2,2 puta); S-verapamil porast AUC (~1,5 puta)	Možda će biti potrebno odrediti razine sirolimusa i prilagoditi dozu.
takrolimus	Moguć porast razina takrolimusa	
Hipolipemici		
atorvastatin	Moguć porast koncentracija atorvastatina i AUC verapamila za ~43%	Vidjeti dio 4.4.
lovastatin	Moguć porast koncentracija lovastatina i porast AUC verapamila (~63%) i C_{max} (~32%)	
simvastatin	porast AUC (~2,6 puta), C_{max} (~4,6 puta) simvastatina	
Agonisti serotoninskih receptora		
almotriptan	Porast AUC (~20%) i C_{max} (~24%) almotriptana	
Lijekovi koji povećavaju ekskreciju urične kiseline		
sulfinpirazon	Porast oralnog klirensa (~trostruko) i pad bioraspodivnosti (~60%) verapamila	Može doći do smanjenja učinka verapamila na snižavanje krvnog tlaka.
Ostalo		
sok od grejpa	porast AUC R- (~49%) i S- (~37%) verapamila porast 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	pad AUC R- (~78%) i S- (~80%) verapamila uz smanjenje C_{max}	

Ostale interakcije i dodatne informacije o interakcijama

Antihipertenzivi, diuretici, vazodilatatori

Jačanje hipotenzivnog učinka.

HIV antivirusni lijekovi

Zbog metaboličkog inhibicijskog potencijala nekih antivirusnih lijekova za HIV, kao što je ritonavir, koncentracije verapamila u plazmi mogu porasti. Verapamil treba primjenjivati s oprezom ili smanjiti njegovu dozu.

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 KoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin ili lovastatin) u bolesnika koji uzimaju verapamil treba započeti s najmanjom mogućom dozom te je 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.

CYP3A4 ne metabolizira fluvastatin, pravastatin i rosuvastatin te postoji manja mogućnost njihove interakcije s verapamilom.

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.

Ivabradin

Istodobna primjena verapamilklorida s ivabradinom je kontraindicirana zbog dodatnog učinka na smanjenje srčane frekvencije pored učinka ivabradina (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.

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

Verapamil prelazi placentu i izmjeren je u krvi iz pupkovine.

Dojenje

Verapamilklorid se izlučuje u majčino mlijeko. Ograničeni podaci o oralnoj primjeni verapamilklorida u ljudi pokazuju da je doza u dojenčadi niska (0,1 – 1% oralne doze u majke) te da se verapamilklorid može koristiti za vrijeme dojenja.

Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, verapamilklorid se smije primjenjivati tijekom dojenja samo ako je prijeko potreban za zdravlje majke.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovisno o pojedinačnom odgovoru na terapiju, verapamilklorid može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, rada sa strojevima ili na rad u opasnim uvjetima. To osobito vrijedi u početnim fazama liječenja, kod povećanja 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 zabilježene su u kliničkim ispitivanjima, spontanim prijavljivanjima nakon stavljanja verapamilklorida u promet ili tijekom faze IV kliničkih ispitivanja, a 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	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja omaglica		parestezija tremor	ekstrapiramidalni 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 sredoprsja				bronhospazam, dispneja

Poremećaji probavnog sustava	konstipacija mučnina	bolovi u abdomenu	povraćanje	ileus hiperplazija gingive nelagoda u abdomenu
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 ginekomastija galaktoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem	umor		
Pretrage				povišene vrijednosti jetrenih enzima povišene vrijednosti prolaktina u krvi

¹ Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježen je jedan slučaj paralize (tetrapareze), u postmarketinškom praćenju, povezan s istodobnom primjenom verapamila i kolhicina. Paraliza je možda uzrokovana prolazom kolhicina kroz krvno-moždanu barijeru zbog inhibicije CYP3A4 i P-gp od strane verapamila. 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Sindrom akutnog respiratornog distresa, hipotenzija, bradikardija do visokog stupnja AV bloka i sinusnog zastoja, hiperglikemija, stupor i metabolička acidoza. Bilo je i smrtnih slučajeva kao posljedica predoziranja.

Liječenje

Liječenje predoziranja verapamilom treba se sastojati od potpornih mjera i treba biti individualno. Za liječenje predoziranja oralnim verapamilom uspješno se koristila beta-adrenergička stimulacija i/ili parenteralno primijenjen kalcij (kalcijev klorid). Klinički značajnu hipotenzivnu reakciju ili AV blok visokog stupnja potrebno je liječiti vazopresorima ili elektrostimulacijom srca. Asistolu treba liječiti uobičajenim potpornim mjerama uključujući beta adrenergičku stimulaciju (npr. izoprotenerol), druge vazopresore ili kardiopulmonalnu reanimaciju.

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

Verapamilklorid blokira transmembranski ulaz kalcijevih iona u srčane i krvožilne mišićne stanice. Snižava potrebu 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 pospješuje prokrvljenost miokarda, čak i kod tkiva koja se nalaze dalje od mjesta suženja žile, i smanjuje spazam koronarnih arterija.

Antihipertenzivni učinak verapamilklorida temelji se na smanjenju otpora perifernih žila, bez posljedičnog povećanja srčane frekvencije. Nema značajnog učinka na normalni krvni tlak.

Verapamilklorid posjeduje dobre antiaritmiske učinke, posebno u slučaju supraventrikularnih aritmija. Odgađa provođenje u atrioventrikularnom čvoru. Rezultat je, ovisno o vrsti poremećaja srčanog ritma, oporavak sinusnog ritma i/ili normalizacija ventrikularne frekvencije. Ne utječe na normalni srčani ritam ili ga tek blago snižava.

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 brzo se 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

Nije primjenjivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena

magnezijev stearat

Ovojnica:

hipromeloza

natrijev laurilsulfat

makrogol 6000

talk

titanijev dioksid (E171)

boja: quinoline yellow lacquer (E104)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Isoptin 40 mg filmom obložene tablete: 30 filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/Al)

Isoptin 80 mg filmom obložene tablete: 50 filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/Al)

Isoptin 120 mg filmom obložene tablete: 20 filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/Al)

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb

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

Isoptin 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-487117669

Isoptin 80 mg filmom obložene tablete: HR-H-998142642

Isoptin 120 mg filmom obložene tablete: HR-H-043595484

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. listopada 1992.

Datum posljednje obnove odobrenja: 7. ožujka 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. lipnja 2021.