

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Verapamil AL retard 240 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje verapamili hydrochloridum 240 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 40,59 mg sodíku a 25 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním.

Popis přípravku:

Světle zelené oválné potahované tablety, na obou stranách tablety s půlicí rýhou, délka tablety 18,4-19,0 mm, šířka 7,9-8,3 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

1. Verapamil AL retard je indikován k léčbě ischemické choroby srdeční a to:
 - u chronické stabilní anginy pectoris (námahové anginy pectoris),
 - u nestabilní anginy pectoris (klidové anginy, crescendo anginy),
 - u vazospastické anginy (Prinzmetalovy anginy, variantní anginy pectoris)
2. K léčbě poruch srdečního rytmu
 - paroxysmální supraventrikulární tachykardie
 - fibrilace síní/flutter síní s rychlým AV vedením (tachyarytmie, kromě těch, které vznikly na podkladě WPW syndromu, viz bod 4.3).
3. K léčbě hypertenze.

Přípravek mohou užívat dospělí a dospívající. Dětem od 6 let věku může být přípravek podáván pouze v rámci léčby poruch srdečního rytmu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pro všechny indikace platí následující základní dávkování:

Dávkování

Dávkování verapamil-hydrochloridu je třeba přizpůsobit individuálnímu stavu pacienta a závažnosti onemocnění. Dlouhodobá klinická zkušenost s užíváním přípravku ukazuje, že průměrná denní dávka pro všechny indikace je mezi 240 mg a 360 mg.

Při dlouhodobé léčbě by neměla být překročena denní dávka 480 mg; krátkodobé zvýšení dávky je možné.

U pacientů vyžadujících vyšší dávky (např. 240 mg – 480 mg verapamil-hydrochloridu denně) by měly být spíše používány přípravky s vhodnějším obsahem léčivé látky.

Dospělí a dospívající nad 50 kg tělesné hmotnosti

Ischemická choroba srdeční, paroxysmální supraventrikulární tachykardie, flutter síní a fibrilace síní:

Doporučená dávka je 120 mg až 480 mg verapamil-hydrochloridu /den v jedné dávce nebo rozdělených do dvou dílčích dávek

Hypertenze:

Doporučená dávka je 120 mg až 480 mg verapamil-hydrochloridu /den v jedné dávce nebo rozdělených do dvou dílčích dávek .

Pediatrická populace

(jen při poruchách srdečního rytmu):

Dětem do 6 let se přípravek s obsahem 240 mg verapamil-hydrochloridu nepodává.

Dětem ve věku 6-14 let se podává 120-360 mg verapamil-hydrochloridu denně, v 1-2 denních dávkách (tablety s řízeným uvolňováním lze pūlit).

Doporučené dávkování pro pacienty s jaterním onemocněním.

U pacientů se sníženou funkcí jater dochází v závislosti na závažnosti poškození jater, pro zpomalené odbourávání verapamil-hydrochloridu ke zvýšení biologické dostupnosti, prodloužení a prohloubení jeho účinku. Z tohoto důvodu je třeba dávkování pečlivě upravit (redukovat) v závislosti na závažnosti onemocnění a terapii zahájit nízkými dávkami (např. perorálně 2-3x denně 40 mg verapamil-hydrochloridu). V případě nižší dávky je potřeba použít přípravek o nižší síle se stejnou účinnou látkou.

Způsob podání

Tablety se užívají celé, nesmějí se cucat, žvýkat nebo drtit, a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody, nesmí se pít grapefruitová šťáva!), pokud možno během jídla nebo krátce po něm.

Délka podávání není omezena, po delším užívání se však podávání nesmí ukončit náhle, ale přípravek se má vysazovat postupně.

4.3 Kontraindikace

Verapamil-hydrochlorid se nesmí podávat při následujících stavech:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- kardiogenní šok
- akutní infarkt myokardu s komplikacemi jako je např. těžká hypotenze, bradykardie, levostranné srdeční selhání
- AV blok II. nebo III. stupně (kromě pacientů s kardiostimulátorem)
- syndrom chorého sinu (sick sinus syndrom), kromě pacientů s kardiostimulátorem
- srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí pod 35 % a/nebo plicní tlak v zaklínění nad 20 mmHg (pokud není sekundární k supraventrikulární tachykardii citlivé na terapii verapamil-hydrochloridem).

- fibrilace a/nebo flutter síní v přítomnosti akcesorní převodní dráhy (např. Wolff-Parkinson-White syndrom, Lown-Ganong-Levinův syndrom). U těchto pacientů hrozí, že se u nich vyvine komorová tachyarytmie včetně fibrilace komor, pokud se podává verapamil-hydrochlorid.
- kombinace s ivabradinem (viz bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Srdeční blok / AV blok I. stupně / bradykardie / asystolie

Verapamil-hydrochlorid ovlivňuje AV a SA uzly a prodlužuje AV převodní čas. Je třeba opatrnosti, rozvoj AV bloku II. a III. stupně (kontraindikace) nebo unifascikulárního, bifascikulárního nebo trifascikulárního bloku vyžaduje vysazení verapamil-hydrochloridu a zavedení patřičné terapie, pokud je zapotřebí.

Verapamil-hydrochlorid může zřídka vést k bradykardii a v extrémním případě k asystolii.

Pravděpodobnost výskytu je vyšší u pacientů se syndromem chorého sinu (onemocnění SA uzlu), který je častější u starších pacientů.

U pacientů bez syndromu chorého sinu je asystolie obvykle krátkodobá (několik sekund nebo méně) se spontánním návratem k AV nodálnímu rytmu nebo normálnímu sinusovému rytmu. Pokud k tomu nedojde okamžitě, je nutné okamžitě zavedení patřičné terapie (viz bod 4.8).

Antiarytmika, beta-blokátory

Vzájemná potenciace kardiovaskulárních účinků (AV blok vyššího stupně, vyšší stupeň zpomalení srdečního rytmu, vyvolání srdečního selhání a potenciace hypotenze). U pacientů užívajících současně oční kapky obsahující timolol (beta-adrenergní blokátor) a verapamil-hydrochlorid perorálně byla pozorována asymptomatická bradykardie (36 tepů/min) s putujícím síňovým zdrojem vzruchů.

Digoxin

Pokud je verapamil-hydrochlorid podáván současně s digoxinem, je třeba snížit dávkování digoxinu (viz bod 4.5).

Srdeční selhání

Pacienti se srdečním selháním s ejekční frakcí vyšší než 35 % by měli být před začátkem léčby verapamil-hydrochloridem kompenzováni a v průběhu léčby adekvátně léčeni.

Hypotenze

Intravenózní verapamil-hydrochlorid často způsobuje pokles krevního tlaku pod výchozí hodnoty, který je obvykle přechodný a asymptomatický, ale může vyvolávat závratě.

Inhibitory HMG-CoA reduktázy („statiny“)

Viz bod 4.5.

Poruchy neuromuskulárního přenosu

Verapamil-hydrochlorid má být užíván s opatrností u chorob, kde je postižen neuromuskulární přenos (myasthenia gravis, Lambert-Eatonův syndrom, pokročilá Duchennova svalová dystrofie).

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ačkoliv velké srovnávací studie prokazují, že poškození renálních funkcí u pacientů v konečném stádiu renálního selhání nemá na farmakokinetiku verapamil-hydrochloridu žádný vliv, některá hlášení z praxe naznačují, že verapamil-hydrochlorid má být u pacientů s poškozením renálních funkcí podáván s opatrností a pacienti je třeba pravidelně sledovat.

Verapamil-hydrochlorid nelze odstranit hemodialýzou.

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Sodík: Tento léčivý přípravek obsahuje 40,59 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 2,03 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Laktóza: Přípravek Verapamil AL retard obsahuje laktózu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V *in vitro* studiích zaměřených na metabolismus se ukázalo, že verapamil-hydrochlorid je metabolizován prostřednictvím cytochromu P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18. Ukázalo se, že verapamil-hydrochlorid je inhibítozem enzymů CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp). Klinicky významné interakce byly hlášeny s inhibitory CYP3A4, které vyvolaly zvýšení plazmatických hladin verapamil-hydrochloridu, zatímco induktory CYP3A4 vyvolaly snížení plazmatických hladin verapamil-hydrochloridu. Pacienti by proto měli být sledováni s ohledem na lékové interakce.

U uvedených látek je třeba brát v úvahu možnost vzniku interakcí. Následující tabulka uvádí seznam možných lékových interakcí dle jejich vlivu na farmakokinetiku:

Souběžně užívaný lék	Možný účinek na verapamil-hydrochlorid nebo souběžně užívaný lék	Poznámka
<i>Alfa blokátory</i>		
Prazosin	zvýšení C _{max} prazosinu (cca o 40%), bez efektu na poločas	Aditivní hypotenzní efekt.
Terazosin	zvýšení AUC (cca o 24 %) a C _{max} terazosinu (cca o 25%)	
<i>Antiarytmika</i>		
Flekainid	minimální efekt na plazmatickou clearance flekainidu (méně než cca 10 %), žádný efekt na plazmatickou clearance verapamil-hydrochloridu	Viz bod 4.4.
Chinidin	snížení perorální clearance chinidinu (o 35%)	Hypotenze. U pacientů s hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií se může vyskytnout plicní edém
<i>Antiastmatika</i>		
Theofylin	snížení perorální a systémové clearance zhruba o 20 %	Snížení clearance bylo nižší u kuřáků (zhruba o 11%).
<i>Antikonvulziva/antiepileptika</i>		

Karbamazepin	zvýšení AUC karbamazepinu (zhruba o 46 %) u pacientů s refrakterní parciální epilepsií	Zvýšené hladiny karbamazepinu. Může způsobovat nežádoucí účinky způsobené karbamazepinem jako diplopie, bolesti hlavy, ataxie nebo závratě.
Fenytoin	snížení plazmatických koncentrací verapamil-hydrochloridu	
<i>Antidepresiva</i>		
Imipramin	zvýšení AUC imipraminu (cca o 15%)	Žádný vliv na hladinu aktivního metabolitu desipraminu.
<i>Antidiabetika</i>		
Glibenklamid	zvýšení C _{max} (asi o 28 %), AUC (asi o 26 %) glibenklamidu	
<i>Léky proti dně</i>		
Kolchicin	zvýšení AUC kolchicinu (přibližně 2,0krát) a C _{max} terazosinu (asi 1,3krát)	Snižte dávku kolchicinu (viz SPC kolchicinu).
<i>Antiinfektiva</i>		
Klarithromycin	možné zvýšení hladin verapamil-hydrochloridu	
Erythromycin	možné zvýšení hladin verapamil-hydrochloridu	
Rifampicin	snížení AUC (zhruba 97 %), C _{max} (zhruba 94 %) a perorální dostupnosti (zhruba 92 %) verapamil-hydrochloridu	Může být snížen účinek snížení tlaku.
Telithromycin	možné zvýšení hladiny verapamil-hydrochloridu	
<i>Antineoplastika</i>		
Doxorubicin	zvýšení AUC (104 %) a C _{max} (61 %) doxorubicinu při perorálním podání verapamil-hydrochloridu	U pacientů s malobuněčným karcinomem plic
	bez významných změn ve farmakokinetice doxorubicinu při intravenózním podání verapamil-hydrochloridu	U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním
<i>Barbituráty</i>		
Fenobarbital	zvýšení perorální clearance verapamil-hydrochloridu (přibližně 5krát)	
<i>Benzodiazepiny a jiná anxiolytika</i>		
Buspiron	zvýšení AUC a C _{max} buspironu přibližně 3,4krát	
Midazolam	zvýšení AUC (zhruba 3krát) a C _{max} (zhruba 2krát)	
<i>Beta blokátory</i>		

Metoprolol	zvýšení AUC (přibližně o 32,5 %) a C_{max} (přibližně o 41 %) metoprololu u anginosních pacientů	Viz bod 4.4.
Propranolol	zvýšení AUC (přibližně o 65 %) a C_{max} (přibližně o 94 %) propranololu u anginosních pacientů	
<i>Srdeční glykosidy</i>		
Digitoxin	snížení celkové tělové clearance (přibližně o 27 %) a mimoledvinové clearance (přibližně o 29 %) digitoxinu	
Digoxin	zdraví jedinci: zvýšení C_{max} digoxinu o 44 %, zvýšení C_{12h} digoxinu o 53 %, zvýšení C_{ss} digoxinu o 44 % a zvýšení AUC digoxinu o 50 %	Snižte dávku digoxinu. Viz bod 4.4.
<i>Antagonisté H2 receptoru</i>		
Cimetidin	zvýšení AUC R- (přibližně o 25 %) a S- (přibližně o 40 %) verapamil-hydrochloridu s korespondujícím snížením clearance R- a S- verapamil-hydrochloridu	
<i>Imunologika/ Imunosupresiva</i>		
Cyklosporin	zvýšení AUC, C_{ss} a C_{max} cyklosporinu o zhruba 45 %	
Everolimus	Everolimus: zvýšení AUC přibližně 3,5 krát a zvýšení C_{max} přibližně 2,3krát Verapamil-hydrochlorid: zvýšení $C_{through}$ přibližně 2,3krát	Stanovení koncentrace a upravení dávky everolimu je nezbytné
Sirolimus	Sirolimus: zvýšení AUC přibližně 2,2krát S-verapamil-hydrochlorid zvýšení AUC přibližně 1,5krát	Stanovení koncentrace a upravení dávky sirolimu je nezbytné
Takrolimus	možné zvýšení hladin takrolimu	
<i>Hypolipidemika (inhibitory HMG CoA reductázy)</i>		
Atorvastatin	možné zvýšení hladin atorvastatinu zvýšení AUC verapamil-hydrochloridu o 43 %	
Lovastatin	možné zvýšení hladin lovastatinu zvýšení AUC (o 63 %) a C_{max} verapamil-hydrochloridu (o 32 %)	
Simvastatin	zvýšení AUC (přibližně 2,6 krát) a C_{max} (přibližně 4,6krát) simvastatinu	
<i>Agonisté serotoninových receptorů</i>		
Almotriptan	zvýšení AUC (o 20 %) a zvýšení C_{max} (o 24 %) almotriptanu	
<i>Urikosurika</i>		

Sulfinyprazon	zvýšení perorální clearance (přibližně 3krát) a snížení biologické dostupnosti (přibližně 60 %) verapamil-hydrochloridu	Může být snížen účinek snížení tlaku
<i>Jiné</i>		
Grapefruitový džus	zvýšení AUC R- (o 49 %) a S- (o 37 %) verapamil-hydrochloridu zvýšení C _{max} R- (o 75 %) a S- (o 51 %) verapamil-hydrochloridu	Poločas eliminace a clearance u ledvin není ovlivněna. Grapefruitový džus by proto neměl být požit spolu s verapamil-hydrochloridem.
Třezalka tečkovaná	snížení AUC R- (přibližně 78 %) a S- (přibližně o 80%) verapamil-hydrochloridu s korespondujícím poklesem C _{max} verapamil-hydrochloridu	

Jiné lékové interakce a další informace o lékových interakcích

HIV antivirotika

V závislosti potenciálu metabolické inhibice některých HIV antivirotik, jako je ritonavir, mohou být plazmatické koncentrace verapamil-hydrochloridu zvýšené. Je zapotřebí opatrnosti nebo by měly být dávky verapamil-hydrochloridu sníženy.

Lithium

Zvýšení neurotoxicity lithia bylo hlášeno při současné léčbě verapamil-hydrochloridem s lithiem s žádnou změnou nebo zvýšením sérových hladin lithia. Zvýšení verapamil-hydrochloridu nicméně mělo vliv na snížení sérových hladin lithia u pacientů chronicky perorálně užívajících stabilní lithium. Pacienti, kteří užívají oba léky, by měli být pečlivě sledováni.

Neuromuskulární blokátory

Klinická data a studie na zvířatech naznačují, že verapamil-hydrochlorid může zesilovat aktivitu neuromuskulárních blokátorů (kurareformní a depolarizující). Snížení dávek verapamil-hydrochloridu a/ nebo neuromuskulárních blokátorů může být při současném podávání nezbytné.

Kyselina acetylsalicylová

Zvýšená tendence ke krvácení.

Ethanol (alkohol)

Zvýšení plazmatických hladin ethanolu.

Inhibitory HMG Co-A reductázy (statiny)

Léčba inhibitory HMG Co-A reductázy (např. simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin) u pacientů, kteří užívají verapamil-hydrochlorid, by měla být zahájena nejnižší možnou dávkou a titrována nahoru.

Jestliže je verapamil-hydrochlorid přidán do léčby pacientům, kteří už inhibitory HMG Co-A reductázy (např. simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin) užívají, je třeba zvážit snížení dávky statinů a retitrovat je oproti plazmatickým koncentracím cholesterolu.

Fluvastatin, pravastatin a rosuvastatin nejsou metabolizovány enzymy CYP3A4 a je málo pravděpodobné, že interagují s verapamil-hydrochloridem.

Antihypertenziva, diuretika, vasodilatátory

Potenciace hypotenzního efektu.

Ivabradin

Vzhledem k potencování účinku verapamil-hydrochloridu na snížení srdeční frekvence je současné podávání s ivabradinem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Dabigatran-etexilát

Při současném podání perorálního verapamilu s dabigatran-etexilátem (150 mg), P-gp substrát, se zvýšila C_{max} a AUC dabigatranu, avšak rozsah této změny se lišil v závislosti načasování podání a lékové formě verapamilu. Současné podání verapamilu 240 mg s prodlouženým uvolňováním, ve stejnou dobu jako dabigatran-etexilátu, vedlo ke zvýšení expozice vůči dabigatranu (zvýšení C_{max} přibližně o 90 % a AUC přibližně o 70 %).

Při kombinaci verapamilu s dabigatran-etexilátem se doporučuje pacienty pečlivě sledovat, zejména při výskytu krvácení a to zvláště u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin.

Současné podávání verapamilu s metforminem může snížit účinnost metforminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání verapamil-hydrochloridu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímý nebo nepřímý škodlivý efekt s ohledem na reprodukční toxicitu.

Protože reprodukční studie na zvířatech nelze vždy uplatňovat i u lidí, tento léčivý přípravek by neměl být v těhotenství užíván, pokud to není zcela nezbytně nutné.

Kojení

Verapamil-hydrochlorid prochází placentární bariérou a může být při porodu zjištěn v umbilikální krvi. Verapamil-hydrochlorid přechází do lidského mateřského mléka. Omezené údaje o podávání přípravku u lidí, vycházející z užívání perorální formy přípravku, prokázaly, že poměrná dávka pro dítě je nízká (0,1-1% dávky užití matkou perorálně) a podávání verapamil-hydrochloridu souběžně s kojením je možné. Z důvodu možného rizika závažných nežádoucích účinků u kojených dětí však verapamil-hydrochlorid má být při kojení podán pouze tehdy, pokud je jeho podání pro zdraví matky nezbytné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kvůli svému antihypertenznímu efektu a v závislosti na individuální odpovědi pacienta na léčbu může přípravek ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla, obsluhovat stroje nebo pracovat za zvýšených bezpečnostních podmínek. To platí zejména na začátku léčby, při zvyšování dávky nebo při změně léčby a rovněž při současné konzumaci alkoholu. Verapamil-hydrochlorid může zvýšit hladinu alkoholu v krvi a zpomalit jeho eliminaci. Z tohoto důvodu může být účinek alkoholu zvýšený.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly při užívání verapamil-hydrochloridu zaznamenány v klinických studiích, během studií po uvedení přípravku na trh nebo v klinických studiích fáze IV a jsou rozděleny podle tříd orgánových systémů. Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy, závratě, gastrointestinální poruchy jako nauzea, zácpa a bolesti břicha, dále bradykardie, tachykardie, palpitace, hypotenze, zčervenání kůže, periferní edém a únava.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s verapamil-hydrochloridem a po uvedení přípravku na trh:

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy				hyperkalemie
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy, závratě		parestezie, třes	extrapyramidové poruchy, paralýza (kvadruparéza) ¹ , záchvaty
Psychiatrické poruchy			somnolence	
Poruchy ucha			tinnitus	vertigo
Srdeční poruchy	bradykardie	palpitace, tachykardie		AV blok I., II., III. stupně, srdeční selhání, sinusová zástava, sinusová bradykardie, asystola
Cévní poruchy	zčervenání kůže, hypotenze			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				bronchospasmus, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	zácpa, nauzea	bolest břicha	zvracení	abdominální dyskomfort, gingivální hyperplazie, ileus

Poruchy kůže a podkožní tkáň			hyperhidróza	angioneurotický edém, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, alopecie, svědění, pruritus, purpura, makulopapulózní vyrážka, urtika
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				artralgie, svalová slabost, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest				selhání ledvin
Poruchy reprodukčního systému prsu				erektální dysfunkce, galaktorea, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	periferní edém	únava		
Vyšetření				zvýšení hladiny prolaktinu v krvi, zvýšení jaterních enzymů

¹ Po uvedení přípravku na trh byl hlášen jeden případ paralýzy (kvadruparéza), související s užíváním kombinace verapamil-hydrochloridu a kolchicinu. Tato příhoda mohla být způsobena kolchicinem, jenž překročil hematoencefalickou bariéru v důsledku inhibice CYP3A a P-gp, způsobené verapamil-hydrochloridem. Viz bod 4.5.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Hypotenze, bradykardie až na vyšší stupeň AV bloku, srdeční zástava, hyperglykemie, strnulost, metabolická acidóza a syndrom akutní dechové tísně. Při předávkování se vyskytly i případy s fatálním koncem.

Léčba předávkování

Léčba předávkování verapamil-hydrochloridem má být hlavně podpůrná a individuální. Beta-adrenergní stimulanty a/nebo parenterálně podané kalcium (ve formě chloridu) byly s úspěchem použity při úmyslném předávkování verapamil-hydrochloridem. Klinicky významné hypotenzní reakce nebo AV blok vysokého stupně mají být léčeny vazopresory nebo srdeční stimulací. Asystolie má být řešena obvyklými metodami včetně beta-adrenergní stimulace (např. isoproterenol hydrochlorid), jinými vazopresory nebo kardiopulmonální resuscitací.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní blokátory kalciových kanálů s přímým kardiálním účinkem, fenylalkylaminové deriváty, ATC kód: C08DA01.

Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti

Verapamil-hydrochlorid inhibuje vstup vápníkových iontů (a případně i iontů sodíku) do buněk svaloviny myokardu a do buněk hladké svaloviny cévní stěny. Antiarytmický účinek verapamil-hydrochloridu nastává patrně díky jeho účinku na otevření pomalého kanálu v buňkách srdečního konduktivního systému.

Elektroaktivita prostřednictvím sinoatriálních (SA) a atrioventrikulárních (AV) uzlů závisí ve značné míře na převodu kalciového vzruchu pomalým kanálem. Tím, že verapamil-hydrochlorid inhibuje tento vzruch, zpomaluje rovněž AV převod a prodlužuje refrakterní periodu v AV uzlu. U pacientů s atriální fibrilací a rychlou ventrikulární reakcí tento účinek vede ke snížení rychlosti ventrikulární reakce. Tím, že zabrání mechanismu reentry v AV uzlu, může u pacientů s paroxysmální supraventrikulární tachykardií (PSVT) včetně pacientů s Wolf-Parkinson-Whitovým syndromem, verapamil-hydrochlorid obnovit normální sinusový rytmus. Verapamil-hydrochlorid nemá žádný účinek na vodivost přes bypassevé cesty.

Klinická účinnost a bezpečnost

Verapamil-hydrochlorid nemění normální akční potenciál síní nebo vedení vzruchu srdeční komorou, ale snižuje amplitudu, rychlost depolarizace a přenos vzruchu ve stlačených síňových tkáních.

V izolovaném králičím srdci koncentrace verapamil-hydrochloridu, které zřetelně ovlivňují tkáň SA uzlů nebo tkáň v horní či střední oblasti AV uzlu, mají jen velmi malý účinek v dolní oblasti AV uzlu (oblast NH) a vůbec žádný účinek na síňový akční potenciál nebo Hisův svazek.

Verapamil-hydrochlorid nevyvolává periferní arteriální spasmus ani nemění hladinu vápníku v séru. Verapamil-hydrochlorid snižuje afterload (dotížení) a kontraktilitu myokardu. U většiny pacientů, včetně těch, kteří trpí organickým srdečním onemocněním, je negativní inotropní účinek verapamil-hydrochloridu vykompenzován snížením afterloadu a srdeční index se obvykle nesníží. Avšak u pacientů se středně těžkou a těžkou srdeční dysfunkcí (pulmonální tlak nad 20 mmHg, ejekční frakce méně než 35 %) může dojít k akutnímu zhoršení srdečního selhání. Největší terapeutické účinky se objevují tři až pět minut po injekční dávce verapamil-hydrochloridu. Běžně používané dávky 5 a 10 mg verapamil-hydrochloridu vyvolají přechodné, zpravidla asymptotické snížení normálního systémového arteriálního tlaku, systémové cévní rezistence a kontraktility; plnicí tlak levé srdeční komory se poněkud zvýší.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

Více než 90 % verapamil-hydrochloridu se po perorálním podání rychle vstřebává z tenkého střeva. Střední systémová dostupnost nezměněné sloučeniny po jedné dávce verapamil-hydrochloridu je 22% a SR verapamilu je asi 33% v důsledku značného first-pass metabolismu jater. Biologická dostupnost je při opakovaném podání dvakrát vyšší. Nejvyšší hladiny verapamil-hydrochloridu v plazmě je dosaženo za jednu až dvě hodiny po podání. Nejvyšší koncentrace norverapamilu v plazmě je dosažena čtyři hodiny po IR a pět hodin po SR podání. Jídlo nemá na biologickou dostupnost žádný vliv.

Distribuce

Verapamil-hydrochlorid je široce distribuován tkáněmi, distribuční objem se u zdravých subjektů pohybuje od 1,8 – 6,8 l/kg. Vazba verapamil-hydrochloridu na plazmatické bílkoviny je přibližně 90%.

Metabolismus (všech lékových forem)

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

U zdravých mužů perorálně podávaný verapamil-hydrochlorid prochází rozsáhlou biotransformací v játrech, kdy bylo identifikováno 12 metabolitů, převážně jen ve stopovém množství. Většina metabolitů byla identifikována jako N a O-dealkylované produkty verapamil-hydrochloridu. Z těchto metabolitů pouze norverapamil má nezanedbatelný farmakologický účinek (asi 20 % účinku původní sloučeniny), který byl pozorován ve studii prováděné na psech.

Eliminace

Po intravenózní infuzi je verapamil-hydrochlorid eliminován exponenciálně s rychlým nástupem rané distribuční fáze (poločas je asi 4 minuty) a pomalejší konečnou fází eliminace (poločas je dvě až pět hodin). Po perorálním podání je eliminační poločas tři až sedm hodin. Přibližně 50 % podané dávky se vyloučí během 24 hodin ledvinami, 70 % zhruba za pět dní. Maximálně 16 % dávky se vyloučí ve stolici. Přibližně 3 % až 4 % renálně eliminovaného přípravku je vyloučeno v nezměněné formě. Celková clearance verapamil-hydrochloridu je téměř stejně rychlá jako průtok krve játry, přibližně 1 l/h/kg (rozmezí 0,7-1,3 l/h/kg).

Zvláštní skupiny pacientů

Děti: Údaje o farmakokinetice u dětských pacientů jsou omezené. Po intravenózním podání dávky byl střední poločas verapamil-hydrochloridu 9,17 hodin a střední clearance byla 30 l/h, zatímco u dospělého člověka o váze 70 kg to bylo zhruba 70 l/h. Plazmatické koncentrace v ustáleném stavu jsou u dětské populace ve srovnání s dospělými v případě perorálního podání poněkud nižší.

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Zhoršená funkce ledvin nemá na farmakokinetiku verapamil-hydrochloridu žádný vliv, jak ukázaly komparativní studie u pacientů s terminálním selháním

ledvin a subjektů se zdravými ledvinami. Verapamil-hydrochlorid ani norverapamil není hemodialýzou významně odstraňován.

Pacienti s poruchou funkce jater: U pacientů s poruchou funkce jater je poločas verapamil-hydrochloridu prodloužen v důsledku nižší perorální clearance a vyššího distribučního objemu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční studie byly provedeny na králících a potkanech, kterým byl podáván verapamil-hydrochlorid perorálně, přičemž denní dávka činila u králíků 1,5 krát více (15 mg/kg/den) a u potkanů 6 krát více (60 mg/kg/den) než je denní dávka podávaná lidem. Žádné důkazy teratogenity nebyly zjištěny. U potkanů je však tato mnohonásobně vyšší dávka embryocidní a zpomalila růst a vývoj plodu patrně kvůli nežádoucím účinkům, jež se projeví ve sníženém přírůstku hmotnosti matek. Ukázalo se také, že tato perorální dávka způsobuje u potkanů hypotenzi.

Adekvátní řádně kontrolované studie těhotných žen nejsou k dispozici.

Bezpečnost verapamil-hydrochloridu je ověřena dlouhodobým používáním v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy, makrogol 4000, magnesium-stearát, natrium-alginát, metakrylátový kopolymer typ E, povidon, mastek, oxid titaničitý, chinolinová žluť, hlinitý lak indigokarmínu.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 50 a 100 tablet s řízeným uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

13/208/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29.03.2000 / 24.2.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 4. 2021