POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lekoptin 40 mg obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena obložena tableta vsebuje 40 mg verapamilijevega klorida, kar ustreza 37,2 mg verapamila.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat in saharoza.
Ena obložena tableta s 40 mg verapamilijevega klorida vsebuje 10,6 mg laktoze monohidrat in 35,038 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta
Tableta je rumena, okrogla, bikonveksna obložena tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko obolenje venčnih arterij:
- kronična stabilna angina pektoris (angina ob naporu),
- nestabilna angina pektoris (nestabilna /crescendo/ angina, angina v mirovanju),
- vazospastična angina pektoris (Prinzmetalova angina, variantna angina),
- angina pektoris pri stanjih po miokardnem infarktu pri bolnikih brez srčnega popuščanja, kadar antagonisti adrenergičnih receptorjev beta niso indicirani.

Motnje v frekvenci srčnega utripa v primerih:
- paroksizmalne nadprekatne tahikardije,
- atrijske fibrilacije/atrijskega plapolanja s hitrim AV-prevajanjem (razen v primeru sindroma WPW; glejte poglavje 4.3).

Arterijska hipertenzija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje pri odraslih

Odmerek zdravila Lekoptin je treba prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku glede na izraženost obolenja. Po dolgotrajnih kliničnih izkušnjah se pri skoraj vseh indikacijah povprečni odmerek nahaja med 240 in 360 mg dnevno.

Pri dolgotrajnem zdravljenju se ne sme preseči dnevnega odmerka 480 mg, možno pa je povečanje odmerka za kratko obdobje.

Če ni predpisano drugače, veljajo naslednje smernice za odmerjanje:

Obolenje venčnih arterij, paroksizmalna nadprekatna tahikardija, atrijska fibrilacija/atrijsko plapolanje
Zdravilo Lekoptin se jemlje načeloma 3-krat dnevno.
Pri dnevnem odmerku 120 mg mora bolnik vzeti 3 x 40 mg.
Pri dnevnem odmerku 240 mg mora bolnik vzeti 6 x 40 mg.

Arterijska hipertenzija
Zdravilo Lekoptin se jemlje 3-krat dnevno.
Pri dnevnem odmerku 120 mg mora bolnik vzeti 3 x 40 mg.
Pri dnevnem odmerku 240 mg mora bolnik vzeti 6 x 40 mg.
Za kronično zdravljenje hipertenzije z višjimi odmerki so primerne samo farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem.

Za dajanje večjih odmerkov so na razpolago farmacevtske oblike ustreznih jakosti.

Uporaba zdravila Lekoptin 40 mg obloženih tablet je indicirana pri bolnikih, pri katerih je zadovoljivo učinkovitost mogoče pričakovati že po dajanju majhnih odmerkov zdravila (npr. pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter ali pri starejših bolnikih).

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter
Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter je – odvisno od izraženosti obolenja – zaradi upočasnjene presnove zdravila učinek verapamilijevega klorida okrepljen ali podaljšan. Zato je treba odmerjanje prilagoditi, pri čemer je treba biti v teh primerih še posebno pazljiv in zdravljenje začeti z majhnimi odmerki (npr. pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter najprej 40 mg verapamilijevega klorida 2- do 3-krat dnevno).

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic
Prilagajanje odmerka ni potrebno, saj se verapamil presnavlja v jetrih.

Uporaba pri bolnikih z angino pektoris po srčni kapi
Pri bolnikih z angino pektoris po miokardnem infarktu se verapamilijevega klorida ne sme uporabljati, dokler od akutnega infarkta ne preteče sedem dni.

Starejši
Prilagajanje odmerka ni potrebno. Priporočljiva je uporaba nižjih začetnih odmerkov.

Pediatrična populacija
Dajanje verapamila otrokom ni priporočljivo.

Način jemanja
Tablete vzemite cele, ne da bi jih sesali ali žvečili. Vzemite jih z zadostno količino vode (npr. s kozarcem vode, vendar ne s sokom grenivke), po možnosti med obrokom ali takoj po njem.

Zdravilo jemljite vsak dan ob istem času. Trajanje zdravljenja ni omejeno.

Po dolgotrajnem zdravljenju se z dajanjem zdravila Lekoptin ne sme prenehati naenkrat, temveč postopoma.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Lekoptin se ne sme jemati v primerih:
- preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- kardiovaskularnega šoka,
- akutnega miokardnega infarkta z zapleti (bradikardija, hipotenzija, levostranska odpoved srca),
- izrazitih motenj prevajanja (kot sta na primer SA- ali AV-blok druge in tretje stopnje),
- bolezni sinusnega vozla,
- očitnega srčnega popuščanja,
- atrijske fibrilacije/plapolanja in sočasno prisotnega sindroma WPW (povečano tveganje za ventrikularno tahikardijo),
- v kombinaciji z ivabradinom (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Lekoptin, se ne sme sočasno intravensko uporabljati antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (razen na oddelku za intenzivno nego) (glejte tudi poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Še posebno skrben zdravniški nadzor je potreben v primerih:
- AV-bloka prve stopnje,
- hipotenzije (sistolični krvni tlak manjši od 90 mmHg),
- bradikardije (frekvenca srčnega utripa manjša od 50 utripov na minuto),
- znatno zmanjšanega delovanja jeter (glejte poglavje 4.2),
- bolezni, pri katerih je prizadet prenos dražljajev z živca na mišico (miastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom, napredovala Duchennova mišična distrofija).

Jemanje zdravila v prvem in drugem trimesečju nosečnosti se ne priporoča (glejte poglavje 4.6). Zdravilo Lekoptin se lahko v tretjem trimesečju nosečnosti jemlje le v primeru absolutne indikacije, pri tem pa je potrebno upoštevati tveganje za mater in otroka (glejte poglavje 4.6).

Primerjalne študije so pokazale, da zadnji stadij ledvičnega odpovedovanja nima vpliva na farmakokinetiko verapamila. Kljub temu posamezni primeri kažejo, da se mora verapamil pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic uporabljati previdno in s skrbnim spremljanjem ledvične funkcije. Verapamil se ne odstranjuje s hemodializo.

<u>Medsebojna delovanja z drugimi zdravili:</u>
Verapamil je substrat in zaviralec citokroma P450 3A4. Potrebna je posebna previdnost pri sočasnem jemanju zaviralcev reduktaze HMG CoA (npr. simvastatin, atorvastatin ali lovastatin), ki se presnavljajo s citokromom P450 3A4, in verapamila, saj se poveča tveganje za okvaro mišic. Odmerke simvastatina, atorvastatina in lovastatina je treba ustrezno prilagoditi (glejte tudi poglavje 4.5).

Poročali so o enem primeru paralize (tetrapareze) v povezavi s sočasno uporabo verapamila in kolhicina. Vzrok bi lahko bil kolhicin, ki prehaja krvno-možgansko

pregrado, zaradi zaviranja CYP3A4 in P-gp z verapamilom. Sočasna uporaba verapamila in kolhicina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Posebna opozorila glede pomožnih snovi
Zdravilo Lekoptin vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.
Zdravilo Lekoptin vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antiaritmiki (npr. flekainid, dizopiramid), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (npr. metoprolol, propranolol), inhalacijski anestetiki
Medsebojno povečevanje učinkov na srce in žile (AV-blok višje stopnje, izrazitejše zmanjšanje frekvence srčnega utripa, pojav srčnega popuščanja, poudarjeno znižanje krvnega tlaka).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Lekoptin se ne sme sočasno intravensko uporabljati antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (razen na oddelku za intenzivno nego) (glejte tudi poglavje 4.3).

Antihipertenzivi, diuretiki, vazodilatatorji
Okrepitev antihipertenzivnega učinka.

Digoksin, digitoksin
Povečanje koncentracije digoksina ali digitoksina v plazmi zaradi zmanjšanega izločanja preko ledvic (kot previdnostni ukrep je treba biti pozoren na simptome prevelikega odmerjanja glikozidov in – če je potrebno – odmerek kardiotoničnega glikozida zmanjšati, po možnosti po določitvi koncentracij digoksina v plazmi).

Kinidin
Možno je poudarjeno znižanje krvnega tlaka; pri bolnikih s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo lahko pride do pojava pljučnega edema in povečanja koncentracije kinidina v plazmi.

Karbamazepin
Povečan je učinek karbamazepina, zato je možnost nevrotoksičnih neželenih učinkov večja.

Peroralni antikoagulansi, hidantoin, salicilati, sulfonamidi in derivati sulfoniluree
Ker je zdravilo Lekoptin v veliki meri vezano na beljakovine, ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo druga zdravila, ki se vežejo na beljakovine (peroralni antikoagulansi, hidantoin, salicilati, sulfonamidi in derivati sulfoniluree).

Kalcijeve soli in vitamin D
Kalcijeve soli in vitamin D lahko zmanjšajo farmakološke učinke verapamila. Zaradi možnega nasprotnega delovanja se je treba uporabi kalcija izogibati (možnost nastanka hiperkalciemije).

Litij
Zdravilo Lekoptin lahko vpliva na ravni litija v serumu, zato je treba bolnike, ki prejemajo obe zdravili, skrbno spremljati.

Rifampin
Zdravljenje z rifampinom lahko zmanjša biološko razpoložljivost zdravila Lekoptin.

Zaviralci prenosa dražljaja z živca na mišico
Kadar se zdravilo Lekoptin in zaviralci prenosa dražljaja z živca na mišico uporabljajo sočasno, je treba njihove odmerke skrbno prilagoditi.

Acetilsalicilna kislina
Nagnjenost k hemoragični diatezi je večja.

Doksorubicin
Pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom so pri sočasnem dajanju doksorubicina in peroralnega verapamila opazili povečano biološko razpoložljivost in plazemske koncentracije doksorubicina.

Pri bolnikih z napredovalo neoplazmo niso opazili sprememb farmakokinetike doksorubicina pri sočasnem jemanju doksorubicina in intravenskega verapamila.

Ivabradin
Sočasna uporaba verapamila in ivabradina je kontraindicirana, ker zmanjšuje utrip srca.

Etanol
Upočasnjena razgradnja etanola in povečane koncentracije etanola v plazmi, zato je zaradi verapamila učinek alkohola okrepljen.

Dabigatran
Pričakuje se, da sočasno dajanje verapamila z dabigatranom privede do povečanih plazemskih koncentracij dabigatrana. Zaradi tveganja krvavitev je nujna previdnost. Ob sočasnem dajanju dabigatran eteksilata (150 mg) s peroralnim verapamilom sta bili povečani c_{max} in AUC dabigatrama, vendar je obseg te spremembe odvisen od časovnega razporeda dajanja in formulacije verapamila. Izpostavljenost dabigatranu je bila povečana ob dajanju 240 mg verapamila s podaljšanim sproščanjem (c_{max} je bil povišan za približno 90 % in AUC za približno 70 %).

Kadar je verapamil uporabljen v kombinaciji z dabigatran eteksilatom, se priporoča skrbno klinično spremljanje predvsem glede pojava krvavitev, še zlasti pri bolnikih z blago ali srednje hudo okvaro ledvic.

Medsebojna delovanja zaradi citokroma P450 izoencima 3A4

Verapamilijev klorid se presnavlja v jetrih predvsem s citokromom P450 izoencimom 3A4 in zavira delovanje tega encima. Zavira tudi P-glikoprotein.

Zato je treba biti pozoren na naslednja medsebojna delovanja:

Drugi zaviralci citokroma P450 izoencima 3A4; na primer azolni fungistatiki (npr. klotrimazol, ketokonazol ali itrakonazol), zaviralci proteaze (npr. ritonavir ali indinavir),

makrolidi (npr. eritromicin, klaritromicin, telitromicin), cimetidin, agonisti serotonina (npr. almotriptan), antidepresivi (npr. imipramin), antidiabetiki (npr. glibenklamid), benzodiazepini (diazepam) in drugi anksiolitiki (npr. buspiron)

Povečanje koncentracij verapamilijevega klorida v plazmi in/ali povečanje koncentracij teh zdravil v plazmi zaradi (medsebojnega) vpliva na razgradnjo.

Induktorji citokroma P450 izoencima 3A4; na primer fenitoin, rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, urikozuriki (npr. sulfinpirazon), Hypericum perforatum (šentjanževka)
Zmanjšanje koncentracije verapamilijevega klorida v plazmi in oslabljen učinek verapamilijevega klorida.

Substrati citokroma P450 izoencima 3A4; na primer antiaritmiki (npr. amiodaron ali kinidin), zaviralci reduktaze HMG-CoA (simvastatin, lovastatin ali atorvastatin), midazolam, ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus, teofilin, prazosin, terazosin, eplerenon
Povečanje koncentracij teh zdravil v plazmi.

Kolhicin
Kolhicin je substrat za CYP3A in efluksnega transporterja P-gp. Za verapamil je znano, da zavira CYP3A in P-gp. Ob sočasnem jemanju verapamila in kolhicina, lahko zaradi potencialnega zaviranja P-gp in/ali CYP3A z verapamilom, pride do povečane izpostavljenosti kolhicinu (glejte pogavlje 4.4).

Ranolazin
Ranolazin je substrat P-glikoproteina. Posledično verapamil, ki je zaviralec P-glikoproteina, poveča plazemske koncentracije ranolazina. Zato priporočamo previdno postopno titracijo odmerka ranolazina.

Zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini)
Splošno: Pri bolnikih, ki se zdravijo z verapamilom, je potrebno zdravljenje z zaviralci reduktaze HMG-CoA (npr. simvastatin, atorvastatin ali lovastatin) začeti z najnižjim možnim odmerkom in odmerek nato povečevati postopoma. Če bolniki že jemljejo zaviralce reduktaze HMG-CoA je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka statina in ponovno titrirati odmerek glede na koncentracije holesterola, da zmanjšamo tveganje za pojav miopatije/rabdomiolize.
Simvastatin: Sočasna uporaba višjih odmerkov simvastatina in verapamila, poveča tveganje za miopatijo/rabdomiolizo. Posledično je potrebno spremeniti odmerek simvastatina (glejte poglavje 4.4).
Atorvastatin: Med sočasno uporabo verapamila in atorvastatina se poveča razpoložljivost verapamila.
Fluvastatin, pravastatin in rosuvastatin se ne presnavljajo s CYP3A4, zato je možnost interakcije z verapamilom v teh primerih majhna.

Hrana in pijače, ki vsebujejo grenivko
Med uporabo zdravila Lekoptin se je treba izogibati hrani in pijačam, ki vsebujejo grenivko. Grenivka lahko povzroči povečanje koncentracij verapamilijevega klorida v plazmi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost
Podatkov o vplivu na plodnost pri ljudeh ni na voljo (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost
Verapamilijev klorid prehaja preko placente. Plazemska koncentracija v popkovni venski krvi znaša 20 do 92 % koncentracije v plazmi pri materi. Kar zadeva uporabo verapamilijevega klorida med nosečnostjo, ni na razpolago dovolj izkušenj. Kljub temu pa podatki, pridobljeni pri omejenem številu nosečnic, ki so se zdravile s peroralnim jemanjem zdravila, ne nakazujejo teratogenih učinkov verapamilijevega klorida. Raziskave pri poskusnih živalih so pokazale škodljivo delovanje na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Verapamilijevega klorida se zato v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ne sme jemati. V tretjem trimesečju nosečnosti se ga lahko jemlje le v primeru absolutne indikacije, pri tem pa je treba upoštevati tveganje za mater in otroka.

Dojenje
Verapamil se izloča v materino mleko (koncentracija v mleku znaša približno 23 % koncentracije v plazmi pri materi). Omejeni podatki pri ljudeh po peroralnem jemanju so pokazali, da dojenček absorbira majhno količino zdravilne učinkovine (0,1 do 1 % materinega odmerka). Zaradi tveganja hudih neželenih učinkov pri dojenčkih se verapamila med dojenjem ne sme jemati, razen če je korist večja od tveganja.

Obstajajo dokazi, da v posameznih primerih dojenja verapamil lahko povzroča hiperprolaktinemijo in galaktorejo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravljenje z zdravilom Lekoptin zahteva reden zdravniški nadzor. Ker posamezniki reagirajo različno, je odzivnost lahko zmanjšana do take mere, da je sposobnost za vožnjo, upravljanje strojev ali delo v potencialno nevarnih situacijah zmanjšana. To se večinoma nanaša na začetek zdravljenja, na obdobje povečevanja odmerka in prehoda na drugo zdravilo, kot tudi na sočasno uživanje alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost pojavljanja spodaj navedenih neželenih učinkov je določena z naslednjim dogovorom:
Zelo pogosti (≥ 1/10);
pogosti (≥ 1/100 do < 1/10);
občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100);
redki (≥ 1/10.000 do <1 /1000);
zelo redki (< 1/10.000);
neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Presnovne in prehranske motnje
Občasni: zmanjšana toleranca za glukozo

Psihiatrične motnje
Pogosti: utrujenost, razdražljivost

Bolezni živčevja
Pogosti: glavobol, omotica ali zaspanost, parestezija, nevropatija in tresenje
Zelo redki: ekstrapiramidni simptomi (Parkinsonov sindrom, horeoatetoza, distonični sindromi); po dosedanjih izkušnjah uplahnejo po prenehanju jemanja zdravila Lekoptin
O paralizi in mišični slabosti zgornjih in spodnjih udov (tetrapareza) so poročali v enem primeru, ko so sočasno dajali verapamil in kolhicin. Sočasna uporaba le-teh se ne priporoča.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta
Občasni: vrtoglavica, tinitus

Srčne bolezni
Pogosti: razvoj srčnega popuščanja ali poslabšanje predhodno obstoječega srčnega popuščanja, sinusna bradikardija, AV-blok prve stopnje
Občasni: palpitacije, tahikardija, AV-blok druge ali tretje stopnje
Zelo redki: sinusni zastoj z asistolijo

Žilne bolezni
Pogosti: preveliko znižanje krvnega tlaka in/ali ortostatska disregulacija, otekli gležnji, rdečica, pordečitev kože in občutek toplote

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Občasni: bronhospazem

Bolezni prebavil
Zelo pogosti: navzea, napenjanje, zaprtje
Občasni: gastrointestinalne motnje, bruhanje
Zelo redki: ileus, hiperplazija dlesni (vnetje dlesni, krvavitve); uplahne po prenehanju jemanja verapamila

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
Občasni: verjetno alergijsko povzročeni hepatitis z reverzibilnim povečanjem ravni za jetra značilnih encimov

Bolezni kože in podkožja
Pogosti: alergijske reakcije, kot so na primer eritem, srbenje, koprivnica, makulopapulozni eksantem, eritromelalgija
Redki: purpura
Zelo redki: angionevrotični edem, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, fotodermatitis, alopecija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Redki: atralgija, mialgija, miastenija
Zelo redki: izbruh ali poslabšanje miastenije gravis, Eaton-Lambertovega sindroma in napredovale Duchennove mišične distrofije

Motnje reprodukcije in dojk
Občasni: impotenca
Redki: ginekomastija med dolgotrajnim zdravljenjem pri starejših bolnikih; po dosedanjih izkušnjah uplahne po prenehanju jemanja verapamila
Zelo redko: povečanje koncentracij prolaktina, galaktoreja

Opozorilo
Pri bolnikih s srčnim spodbujevalnikom med jemanjem verapamilijevega klorida ni mogoče izključiti povečanja hitrosti utripa in praga zaznavanja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi
Simptomi zastrupitve po zastrupitvah z verapamilijevim kloridom so odvisni od zaužite količine, časa, ko se začne z ukrepi za razstrupitev, in od krčljivosti srčne mišice (odvisna od starosti).

V primeru hude zastrupitve z verapamilom je mogoče opaziti naslednje simptome: znatno znižanje krvnega tlaka, popuščanje srca, bradikardne ali tahikardne aritmije (kot je na primer sočasna električna aktivacija preddvorov in prekatov z AV-disociacijo in AV-blokom višje stopnje), kar ima lahko za posledico kardiovaskularni šok in zastoj srca.

Občasno so poročali o zmanjšanju zavesti vse do kome, o hiperglikemiji, hipokaliemiji, metabolični acidozi, hipoksiji, kardiogenem šoku s pljučnim edemom, zmanjšanem delovanju ledvic in konvulzijah ter smrtih.

Terapevtski ukrepi v primeru prevelikega odmerjanja
Prednost pri zdravljenju imata odstranitev škodljivih dejavnikov in ponovna vzpostavitev stabilnih kardiovaskularnih razmer.

Terapevtski ukrepi so odvisni od časa in načina zaužitja kot tudi od vrste in izraženosti simptomov zastrupitve.

V primeru zastrupitev z večjimi količinami pripravkov s podaljšanim delovanjem je treba upoštevati, da se snov še vedno sprošča in v črevesju absorbira še več kot 48 ur po zaužitju.

Po peroralni zastrupitvi z verapamilijevim kloridom je priporočljivo izpiranje želodca, celo če je od zaužitja preteklo več kot 12 ur, če ni mogoče zaznati nikakršnega gibanja v

prebavilih (črevesni šumi). V primeru domnevne zastrupitve s pripravki s podaljšanim delovanjem so indicirani ukrepi za obsežno odstranjevanje, kot so na primer izzvanje bruhanja, izpraznitev vsebine želodca in tankega črevesja z izsesavanjem ob endoskopskem spremljanju, izpiranje črevesja, odvajala, klistir visoko v debelem črevesu.

Hemodializa je brez koristi, ker se verapamilijev klorid ne dializira; kljub temu pa sta priporočljivi hemofiltracija in morebiti plazmafereza (obsežna vezava kalcijevih antagonistov na beljakovine v plazmi).

Običajni ukrepi za oživljanje v enoti za intenzivno nego, kot so na primer masaža srca zunaj prsnega koša, umetno dihanje, defibrilacija ali uporaba srčnega spodbujevalnika.

Posebni ukrepi
Odprava učinkov, ki zavirajo delovanje srca, odprava hipotenzije in bradikardije. Bradikardne aritmije je treba zdraviti simptomatsko z atropinom in/ali simpatikomimetiki beta (izoprenalin, orciprenalin); skrb vzbujajoči primeri bradikardnih aritmij zahtevajo začasno zdravljenje s srčnim spodbujevalnikom.

Kalcij je specifičen antidot, npr. 10 do 20 ml 10% raztopine kalcijevega glukonata, ki se jo da intravensko (2,25 do 4,5 mmol); če je potrebno v ponovljenih odmerkih ali kot neprekinjeno kapljanje (npr. 5 mmol/uro).

Hipotenzijo, ki je posledica kardiogenega šoka in vazodilatacije arterij, je treba zdraviti z dopaminom (do 25 mikrogramov na kg telesne mase na minuto), dobutamin (do 15 mikrogramov na kg telesne mase na minuto), adrenalinom ali noradrenalinom. Odmerjanje teh zdravil je odvisno samo od doseženega učinka. Raven kalcija v serumu je treba vzdrževati pri visokih normalnih vrednostih ali na rahlo povečani ravni. Zaradi vazodilatacije arterij je treba v zgodnjem obdobju dodatno nadomestiti tekočino (Ringerjeva raztopina ali raztopina natrijevega klorida).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kalcijevih kanalčkov, selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z direktnim delovanjem na prevodni sistem srca.

Oznaka ATC: C08DA01

Verapamilijev klorid spada v skupino kalcijevih antagonistov. Te snovi zavirajo dotok kalcija preko celičnih membran v mišice. Verapamilijev klorid deluje kot kalcijev antagonist tudi na gladkem mišičju, še posebno na območju žil v prebavnem traktu. Učinek na gladke mišice žil se kaže kot vazodilatacija. Kot kalcijev antagonist ima verapamilijev klorid znaten učinek tudi na srčno mišico. Učinek na AV-vozel se kaže v obliki podaljšanega časa prevajanja. Pri delujoči srčni mišici lahko pride do negativnega inotropnega učinka.

Pri ljudeh verapamilijev klorid zaradi vazodilatacije povzroči zmanjšanje skupnega perifernega upora; zaradi refleksnega delovanja ne pride do povečanja minutnega volumna. Posledica je ustrezno znižanje krvnega tlaka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Po peroralnem dajanju se iz tankega črevesja absorbira 80 do 90 % verapamilijevega klorida. Zaradi znatne presnove med prvim prehodom skozi jetra biološka uporabnost znaša le približno 20 %.

Porazdelitev
Največje plazemske koncentracije se dosežejo eno do dve uri po peroralnem dajanju. Približno 90 % verapamila je vezanega na plazemske beljakovine.

Biotransformacija
Snov se v veliki meri presnovi v različne presnovke; samo eden izmed teh presnovkov, norverapamil, ima majhno učinkovitost, katere velikost v primerjavi z izhodno snovjo znaša 20 %.

Izločanje
Razpolovni čas izločanja verapamilijevega klorida je 3 do 7 ur. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter je treba pričakovati podaljšan čas izločanja. Približno 70 % verapamilijevega klorida se izloči s sečem, v glavnem v obliki presnovkov; nespremenjeni del predstavlja 3 do 4 %. Posledica tega je, da na farmakokinetiko verapamilijevega klorida zmanjšano delovanje ledvic ne vpliva. Približno 16 % danega odmerka se izloči z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

In vitro in *in vivo* raziskave niso prispevale nobenih dokazov o tem, da bi verapamilijev klorid deloval mutageno.

Dolgo časa trajajoča raziskava pri podganah ni prispevala nobenih dokazov o tem, da bi verapamilijev klorid lahko deloval tumorogeno.

Raziskave embriotoksičnosti pri kuncih in podganah niso prispevale nobenih dokazov o možnem teratogenem delovanju pri uporabi dnevnih odmerkov v velikosti do 15 mg/kg oziroma 60 mg/kg. Vendar pa je v območju odmerkov, škodljivih za matere, pri podganah prišlo do smrti zarodkov in upočasnitve rasti.

Študije na samicah podgan pri uporabi 5,5-krat večjih dnevnih odmerkov glede na maksimalni priporočeni odmerek za človeka niso pokazale vpliva na plodnost. Medtem ko vpliv na plodnost samcev podgan ni bil raziskan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Lekoptin 40 mg obložene tablete

Jedro:
laktoza monohidrat,
krompirjev škrob,
premrežen natrijev karmelozat (E468),
smukec (E553b),
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
magnezijev stearat (E572),
koruzni škrob.

Obloga:
povidon,
natrijev karmelozat (E466),
saharoza,
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
smukec (E553b),
polisorbat 80 (E433),
kalcijev karbonat (E170),
kinolinsko rumeno (E104),
titanov dioksid (E171),
Calpol 600 (čebelji vosek (E901), karnauba vosek (E903), šelak (E904)).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 ºC.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v:
pretisnem omotu (Al-folija in PVC-folija) v škatli s 30 obloženimi tabletami (2 x 15) in 50 obloženimi tabletami (2 x 25) po 40 mg verapamilijevega klorida.

6.6 Posebni varnostni za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00888/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:17.07.1992
Datum zadnjega podaljšanja: 21.02.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.03.2020