

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lekoptin 240 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 240 mg verapamilijevega klorida, kar ustreza 223,1 mg verapamila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Tableta je roza, ovalna, filmsko obložena tableta, z zarezo na obeh straneh.

Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

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

Priporočeno odmerjanje je 240 (1 tableta dnevno) do 480 mg (1 tableta 2-krat na dan).

Zdravilo Lekoptin višji odmerek se uporablja, če z manjšimi odmerki (npr. do 240 mg verapamilijevega klorida dnevno) ni bil dosežen zadovoljiv učinek.

Arterijska hipertenzija

Priporočeno odmerjanje je 1 tableta zdravila Lekoptin 240 mg na dan. Če ne dosežemo želenega krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča največ na 2 tableti zdravila Lekoptin 240 mg na dan (po 1 tableto zjutraj in zvečer, med odmerkoma naj bo 12 ur razmika).

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 pectoris po srčni kapi

Pri bolnikih z angino pectoris 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

Varnost in učinkovitost verapamila v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem pri otrocih in mladostnikih ni bila dokazana. Podatkov ni na voljo.

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 antagonistov 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 (sistolčni 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.

Medsebojna delovanja z drugimi zdravili:

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).

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 zmanjšane 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

Pri bolnikih s hipertrofično kardiomiopatijo lahko pri sočasni uporabi zdravila Lekoptin in kinidina pride do znatne hipotenzije; pri teh bolnikih se je treba izogibati kombiniranemu zdravljenju s tema zdraviloma.

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 hiperkalcemije).

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 dabigatrana, 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.

Metformin

Sočasna uporaba verapamila in metformina lahko zmanjša učinkovitost metformina.

Medsebojna delovanja zaradi citokroma P450 izoencima 3A4

Verapamiljev 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. sulfipirazon), Hypericum perforatum (šentjanževka)

Zmanjšanje koncentracije verapamilijevega klorida v plazmi in oslavljen 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 poglavje 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

Verapamiljev klorid prehaja preko placent. 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 s stroji

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 s stroji ali delo v potencialno nevarnih situacijah zmanjšana. To se v 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 ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ 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 redko: ekstrapiramidni simptomi (Parkinsonov sindrom, horeoatetoz, 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 popuščenja ali poslabšanje predhodno obstoječega srčnega popuščenja, 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 redki: povečanje koncentracij prolaktina, galaktoreja

Opozorilo

Pri bolnikih s srčnim spodbujevalnikom med jemanjem verapamiljevega 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, sindrom akutne dihalne stiske.

Občasno so poročali o zmanjšanju zavesti vse do kome, o hiperglikemiji, hipokaliemiji, metabolični acidozi, hipoksiji, kardiogenem šoku s pljučnim edemom, zmanjšanim 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 dajanja 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 perifernege 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 dnevni 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 dnevni 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

Jedro:
mikrokristalna celuloza (E460),
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
povidon,
hipromeloza (E464),
glicerilpalmitostearat,
magnezijev stearat (E572).

Obloga:
Hipromeloza (E464),
makrogol 400 (E430),
rdeči železov oksid (E172),
titanov dioksid (E171),
smukec (E553b),
karnauba vosek (E903).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija in PVC/PVDC-folija), škatla z 20 tabletami s podaljšanim sproščanjem (2 x 10).

6.6 Posebni varnostni ukrepi 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 DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00888/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.07.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 21.02.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 1. 2021