

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Izopamil® film tablete 80 mg

INN: verapamil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 80 mg verapamil-hidrohlorida
Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Izgled film tablete:okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete žute boje, na prelomu bele boje.

Tableta jačine 80 mg nemaju podeonu liniju, te za postizanje doze od 40 mg treba koristiti verapamil drugog nosioca dozvole koji omogućava primenu doze od 40 mg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Profilaksa i/ili lečenje:

- angine pektoris, uključujući Prinzmetal-ovu anginu (koronarni spazam, vazospastična angina),
- supraventrikularnih tahikardija kao što su paroksizmalna supraventrikularna tahikardija, atrijalna fibrilacija/flater sa brzim ventrikularnim odgovorom (osim kod *Wolff-Parkinson-White* sindroma), ili *Lown-Ganong-Levine* sindroma, videti odeljak 4.3 Kontraindikacije
- esencijalne hipertenzije (blaga do umerena).

4.2. Doziranje i način primene

Dozu leka treba odrediti individualno, u zavisnosti od težine oboljenja. Dugogodišnje kliničko iskustvo je potvrdilo da je prosečna dnevna doza, za sve indikacije, između 240 i 360 mg. Dnevna doza ne bi trebalo da bude veća od 480 mg za dugotrajnu primenu leka, mada se, u kraćim periodima, mogu koristiti i veće doze. Nema ograničenja u pogledu dužine primene leka. Verapamil se ne sme ukinuti naglo nakon dugotrajne primene. Preporučuje se postepeno smanjivanje doze leka.

Odrasli:

Angina pektoris, uključujući Prinzmetal-ovu anginu:

Uobičajena doza je 120 mg, 3-4 puta dnevno. Iako verapamil primenjen u dozi od 80 mg 3 puta dnevno predstavlja adekvatnu terapiju kod većine pacijenata sa anginom u naporu, doze manje od 120 mg 3 puta dnevno u lečenju angine u miru i vazospastične angine veoma često nisu dovoljne za postizanje zadovoljavajućeg terapijskog efekta;

Supraventrikularna tahikardija:

Uobičajena doza je 40 do 120 mg, 3-4 puta dnevno, u zavisnosti od težine kliničke slike;

Esencijalna hipertenzija:

Uobičajena doza je 40 mg do 120 mg, tri do četiri puta dnevno. Tokom dugotrajne primene, ukupna dnevna doza ne treba da bude veća od 480 mg. Kratkotrajno povećanje doze moguće je samo pod kontrolom lekara.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Dostupni podaci su navedeni u odeljku 4.4. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega verapamil treba primenjivati veoma oprezno i pod strogim nadzorom.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, metabolizam leka je produžen u većoj ili manjoj meri, u zavisnosti od stepena oštećenja, zbog čega se efekat verapamila pojačava i produžava. Zbog toga je kod ovih pacijenata neophodno pažljivo podešavanje doze leka i primena nižih doza na početku terapije. (videti odeljak 4.4)

Način primene

Oralna primena.

Tabletu treba uzimati u toku ili ubrzo nakon obroka, sa dovoljno tečnosti.

Verapamil ne treba uzimati sa sokom od grejpfruta (videti odeljak 4.5.).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na verapamil hlorid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Kardiogeni šok;
- Sindrom bolesnog sinusa (sindrom bradikardija-tahikardija) (osim kod pacijenata sa funkcionalnim pejsmejkerom)
- Atrioventrikularni blok II i III stepena (osim kod pacijenata sa funkcionalnim pejsmejkerom)
- Srčana insuficijencija sa ejectionom frakcijom <35% i/ili pulmonarnim pritiskom većim od 20 mmHg (osim ukoliko je povišen pulmonarni pritisak rezultat supraventrikularne tahikardije koja reaguje na terapiju verapamilom)
- Istovremena intravenska primena beta-adrenergičkih blokatora;
- Atrijalna fibrilacija/flater uz istovremeno prisutan preeksitacijski sindrom (tj. WPW sindrom, LGL sindrom). Kod ovih pacijenata postoji rizik od razvoja ventrikularne tahikardije uključujući i ventrikularnu fibrilaciju ukoliko se primeni verapamil
- Upotreba u trudnoći, osim ukoliko je procena lekara da je to neophodno
- Kombinovana primena sa ivabradinom (videti odeljak 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Akutni infarkt miokarda

Lek primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa akutnim komplikovanim infarktomiokarda koji je praćen bradikardijom, izraženom hipotenzijom ili insuficijencijom leve komore.

Srčani blok/AV blok I stepena/bradikardija/asistolija

Verapamil utiče na SA i AV čvor i usporava sprovođenje impulsa kroz AV čvor. Lek primenjivati sa oprezom jer može doći do razvoja AV bloka II ili III stepena (što je kontraindikacija za primenu verapamila) ili do unifascikularnog, bifascikularnog ili trifascikularnog bloka grane što zahteva smanjenje doze ili prekid primene verapamila uz uvođenje odgovarajuće terapije, ukoliko je neophodno.

Verapamil utiče na SA i AV čvor i retko može dovesti do pojave AV bloka II ili III stepena, bradikardije i u ekstremnim slučajevima, asistolije. Ovo se češće može očekivati kod pacijenata sa sindromom bolesnog sinusa, a to su uglavnom stariji.

Asistolija koja se javlja kod pacijenata bez sindroma bolesnog sinusa je obično kratkotrajna (najviše par sekundi) i potom se spontano uspostavlja AV ili sinusni ritam. Ukoliko do toga ne dođe, neophodno je odmah uvesti odgovarajuću terapiju. (videti odeljak 4.8)

Pacijenti oboleli od srčane insuficijencije i oni kod kojih postoji mogućnost nastanka srčane insuficijencije treba da budu na adekvatnoj terapiji glikozidima digitalisa pre započinjanja primene verapamila jer u suprotnom može doći do pogoršanja bolesti.

Verapamil s velikim oprezom treba primenjivati u sledećim stanjima:

AV blok I stepena, bradikardija <50 otkucaja/min, hipotenzija sa sistolnim pritiskom nižim od 90 mmHg, ventrikularna tahikardija (QRS kompleks $\geq 0,12$ s).

U slučaju pojave akutnih kardiovaskularnih neželjenih dejstava treba primeniti mere predviđene za slučaj predoziranja (videti tačku 4.9.).

Iako su uporedna ispitivanja pokazala da oštećena bubrežna funkcija ne utiče na farmakokinetiku verapamila kod pacijenata sa terminalnim oštećenjem bubrežne funkcije, nekoliko prijavljenih slučajeva ukazuje da verapamil treba primenjivati s oprezom kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, i da te pacijente treba redovno pratiti.

Antiaritmici, beta blokatori

Primenjeni sa verapamilom, ovi lekovi uzajamno pojačavaju kardiovaskularne efekte (izraženiji AV blok, izraženije usporavanje srčanog ritma, izazivanje srčane insuficijencije i pojačavanje hipotenzije). Asimptomatska bradikardija (36 udara/minut) sa lutajućim atrijalnim pejsmejkerom je zabeležena kod pacijenta koji je istovremeno koristio timolol kapi za oči (beta blokator) i verapamil.

Kolhicin

U postmarketinškom periodu prijavljen je jedan slučaj tetrapareze koji je povezan sa istovremenom primenom verapamila i kolhicina. Mogući uzrok je prolazak kolhicina kroz krvno-moždanu barijeru usled CYP3A4 i P-gp inhibicije od strane verapamila. Zbog toga se istovremena primena verapamila i kolhicina ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Digoksin

Kod istovremene primene verapamila i digoksina, potrebno je smanjiti dozu digoksina. (videti odeljak 4.5)

Srčana insuficijencija

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom i ejectionom frakcijom >35% moraju biti kompenzovani pre uvođenja verapamila i primati adekvatnu terapiju.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (Statini) – videti odeljak 4.5

Poremećaji neuromišićne transmisije

Veliki oprez je neophodan kod pacijenata sa oboljenjima koje karakteriše poremećaj neuromuskularne spojnice (miastenija gravis, Lambert-Eaton sindrom, uznapredovala Duchenn-ova mišićna distrofija).

Kod jednog pacijenta sa mišićnom distrofijom je opisan prestanak disanja nakon primene verapamila.

Posebne populacije

Poremećaj bubrežne funkcije

Iako su uporedna ispitivanja pokazala da oštećena bubrežna funkcija ne utiče na farmakokinetiku verapamila kod pacijenata sa terminalnim oštećenjem bubrežne funkcije, nekoliko prijavljenih slučajeva ukazuje da verapamil treba primenjivati s oprezom kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, i da te pacijente treba redovno pratiti.

Verapamil se ne može ukloniti hemodijalizom.

Poremećaj funkcije jetre

Lek primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oboljenjem jetre (videti takođe odeljak 4.2)

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ozbiljne neželjene reakcije su zabeležene u retkim slučajevima, uključujući pacijente sa teškom kardiomiopatijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom ili nedavnim infarktom miokarda, koji su intravenski primali verapamil, uz istovremenu intravensku primenu beta-blokatora i dizopiramida.

Istovremena intravenska primena verapamila sa lekovima koji umanjuju adrenergičku funkciju srca, pojačava hipotenzivni efekat.

U *in vitro* ispitivanjima pokazano je da se verapamil hidrohlorid metaboliše putem enzima citohroma P450, i to: izoenzima CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. Verapamil je inhibitor izoenzima CYP3A4 i P-glikoproteina (P-gp). Klinički značajne interakcije su prijavljene sa lekovima koji inhibišu CYP3A4 čime se povećava koncentracija verapamila u plazmi, kao i sa lekovima koji indukuju aktivnost CYP3A4 i smanjuju nivo verapamila. Neophodno je pažljivo pratiti pacijente zbog mogućnosti interakcija.

U sledećoj tabeli navedena je lista lekova koji mogu stupiti u interakciju sa verapamilom:

Lek	Potencijalni efekti verapamila ili drugog leka tokom istovremene primene	Komentar
Antagonisti α adrenergičkih receptora		
Prazosin	↑ Cmax. prazosina (~40%) bez uticaja na poluvreme eliminacije	aditivni hipotenzivni efekat
Terazosin	↑ PIK terazosina (~24%) i Cmax (~25%)	
Antiaritmici		
Flekainid	minimalni uticaj na klirens flekainida (<~10%); bez efekata na plazma klirens verapamila	videti odeljak 4.4.
Hinidin	↓ klirens hinidina nakon oralne primene(~35%)	
Bronhodilatatori		
Teofilin	↓ klirens do ~20% nakon oralne ili sistemske primene	smanjenje klirensa je manje kod pušača (~11%)
Antikonvulzivi		
Karbamazepin	↑ PIK karbamazepina (~46%) kod pacijenata sa refraktornom parcijalnom epilepsijom	povišen nivo karbamazepina. To može dovesti do pojave neželjenih reakcija kao što su diplopija, glavobolja, ataksija ili vrtoglavica
Fenitoin	koncentracije verapamila u plazmi	
Antidepresivi		
Imipramin	↑ PIK imipramina (~15%)	bez efekata na nivo aktivnog metabolita desipramina
Antidijabetici		
Gliburid	↑ Cmax (~28%) i PIK(~26%) gliburida	
Lekovi koji se primenjuju u terapiji gihta		
Kolhicin	moгуće ↑ koncentracije kolhicina u	smanjiti dozu kolhicina

	plazmi ↑ PIK kolhicina (~ 2 puta) i Cmax (~1,3 puta)	
<i>Antibakterijski lekovi</i>		
Klaritromicin	moгуće ↑ koncentracije verapamila u plazmi	
Eritromicin	moгуće ↑ koncentracije verapamila u plazmi	
Rifampicin	↓ PIK (~97%), Cmax. (~94%) i bioraspoloživost (~92%) verapamila	može doći do smanjenja efekta verapamila na snižavanje krvnog pritiska
Telitromicin	moгуće ↑ koncentracije verapamila u plazmi	
<i>Antineoplastici</i>		
Doksorubicin	↑ PIK (104%) i Cmax (61%) doksorubicina nakon oralne primene verapamila	kod pacijenata sa mikrocelularnim karcinomom pluća
	bez značajnijih promena u farmakokinetici doksorubicina nakon intravenske primene verapamila	kod pacijenata sa uznapredovalom malignom bolešću
<i>Barbiturati</i>		
Fenobarbital	↑ klirens verapamila (~5 puta) nakon oralne primene	
<i>Benzodiazepini i drugi anksiolitici</i>		
Buspiron	↑ PIK i Cmax buspirona (~3.4 puta)	
Midazolam	↑ PIK (~3 puta) i Cmax (~2 puta) midazolama	
<i>Beta blokatori</i>		
Metoprolol	↑ PIK (~32.5%) i Cmax (~41%) metoprolola kod pacijenata sa anginom pektoris	videti odeljak 4.4
Propranolol	↑ PIK (~65%) i Cmax (~94%) propranolola kod pacijenata sa anginom pektoris	
<i>Kardiotonični glikozidi</i>		

Digitoksin	↓ ukupni klirens digitoksina (~27%) i ekstrarenalni klirens (~29%)	
Digoksin	Zdravi ispitanici: ↑ C _{max} (~45%) ↑ C _{12h} (~53%) ↑ C _{ss} (koncentracija leka u stanju ravnoteže) ~44% i ↑ PIK ~50%	smanjenje doze digoksina (videti takode odeljak 4.4)

Drugi lekovi za tretman kardiovaskularnih oboljenja		
Ivabradin	Istovremena primena sa ivabradinom je kontraindikovana zbog dodatnog efekta verapamila na smanjenje srčane frekvencije pored efekta ivabradina	videti odeljak 4.3

Antagonisti H2 receptora		
Cimetidin	↑ PIK R-oblika (~25%) i S-oblika (~40%) verapamila, u korelaciji sa ↓ klirensa R- i S- verapamila	nakon intravenske primene verapamila, cimetidin snižava klirens verapamila

Imunosupresivi		
Ciklosporin	↑ PIK, C _{ss} i C _{max} ciklosporina za ~45%	
Everolimus	Everolimus: ↑ PIK (~3,5 puta) i ↑ C _{max} (~ 2,3 puta) Verapamil: ↑ C _{min} (~ 2,3 puta)	možda će biti potrebno određivanje koncentracije everolimusa i prilagođavanje doze
Sirolimus	Sirolimus: ↑ PIK (~2,2 puta) S-verapamil: ↑ PIK (~1,5 puta)	možda će biti potrebno određivanje koncentracije sirolimusa i prilagođavanje doze
Takrolimus	moгуće ↑ koncentracije takrolimusa u plazmi	

Inhibitori HMG CoA reduktaze (Statini)		
Atorvastatin	moгуće ↑ koncentracije atorvastatina u plazmi povećanje PIK verapamila (~43%)	dodatne informacije u nastavku teksta
Lovastatin	moгуće ↑ koncentracije lovastatina u plazmi ↑ PIK verapamila (~63%) i C _{max} (~32%)	
Simvastatin	↑ PIK (~2.6 puta), C _{max} (~4.6 puta) simvastatina	

Antagonisti serotonergičkih receptora		
Almotriptan	↑ PIK (~20%) almotriptana	

	↑ C _{max} (~24%)	
Urikozurici		
Sulfinpirazon	↑ oralni klirens verapamila (~3 puta) ↓ bioraspoloživost (~60%)	može doći do smanjenja efekta verapamila na sniženje krvnog pritiska
Antikoagulansi		
Dabigatran	Verapamil sa trenutnim oslobađanjem ↑ C _{max} dabigatrana (do 180%) i PIK (do 150%) Verapamil sa produženim oslobađanjem ↑ C _{max} dabigatrana (do 90%) i PIK (do 70%)	može biti povećan rizik od krvarenja. Kod istovremene primene dabigatrana sa oralno uzetim verapamilom, dozu dabigatrana treba smanjiti. (videti uputstvo za dabigatran u delu doziranja).
Ostalo		
Sok od grejpfruta	↑ PIK R- (~49%) i S- (~37%) verapamila ↑ C _{max} verapamila R- (~75%) i S- (~51%)	bez uticaja na poluvreme eliminacije i renalni klirens Verapamil ne treba uzimati zajedno sa sokom od grejpfruta.
Kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ PIK R- (~78%) i S- (~80%) verapamila i odgovarajuće smanjenje C _{max}	

Ostale interakcije i dodatne informacije o interakcijama

Antihipertenzivni lekovi, diuretici i vazodilatatori: pojačano hipotenzivno dejstvo.

Antivirusni HIV lekovi: usled inhibitornog dejstva nekih inhibitora HIV proteinaze (npr. ritonavir) na metabolizam verapamila, može doći do povećanja koncentracije verapamila u plazmi. Neophodan je oprez ili smanjenje doze verapamila.

Litijum: povećana neurotoksičnost litijuma prijavljena je tokom istovremene primene verapamila i litijuma, sa ili bez povećanja nivoa litijuma u serumu. Uvođenje verapamila je međutim u pojedinim slučajevima dovelo do sniženja serumskog litijuma kod pacijenata na dugotrajnoj stabilnoj terapiji litijumom. Neophodan je pažljiv nadzor pacijenata koji primaju oba leka.

Neuromuskularni blokatori: klinički podaci i studije na životinjama ukazuju da verapamil može pojačati dejstvo ovih lekova. U slučaju istovremene primene možda će biti neophodno smanjiti dozu verapamila i/ili dozu neuromuskularnog blokatora.

Acetilsalicilna kiselina: povećan rizik od krvarenja.

Etanol (alkohol): povećana koncentracija alkohola u plazmi.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (Statini): Primenu inhibitora HMG CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin, lovastatin) kod pacijenata koji su na terapiji verapamilom treba započeti davanjem najnižih inicijalnih doza, a potom pažljivo titrirati dozu do postizanja optimalnog terapijskog odgovora. Ukoliko verapamil treba uključiti u terapiju pacijentima koji već primenjuju inhibitore HMG CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin, lovastatin), treba razmotriti mogućnost smanjenja doze statina imajući u vidu koncentraciju holesterola u serumu. Fluvastatin, pravastatin i rosuvastatin se ne metabolišu putem enzima CYP3A4, pa se ne očekuje njihova interakcija sa verapamilom.

Dabigatran: kod istovremene primene verapamila i dabigatrana (koji je P-gp supstrat) dolazi do povećanja PIK i C_{max} dabigatrana, ali izraženost ove promene zavisi farmaceutskog oblika verapamila i vremenskog razmaka između primene lekova. Kada se 120 mg verapamila (oblik sa trenutnim oslobađanjem) primeni 1

sat pre pojedinačne doze dabigatrana, dolazi do povećanja Cmax dabigatrana za oko 180% a povećanja PIK za oko 150%. S druge strane, ukoliko se verapamil primeni 2 sata posle dabigatrana, ne zapažaju se značajne promene (povećanje Cmax za oko 10% a PIK za oko 20%).

Ukoliko se verapamil i dabigatran primenjuju zajedno, potreban je pažljiv klinički nadzor, posebno u slučaju pojave krvarenja i kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu sprovedene odgovarajuće, dobro kontrolisane studije na trudnicama.

Studije na životinjama ne ukazuju na postojanje direktnog ili indirektnog štetnog dejstva u smislu reproduktivne toksičnosti.

Ipak, imajući u vidu da studije na životinjama ne mogu uvek predvideti uticaj na ljude, verapamil ne treba primenjivati tokom trudnoće (posebno u prvom trimestru) osim ukoliko je procena lekara da je to neophodno.

Verapamil prolazi placentarnu barijeru i može se detektovati u krvi pupčanika.

Dojenje

Verapamil hidrohlorid i njegovi metaboliti se izlučuju putem majčinog mleka. Ograničeni podaci nakon oralne primene leka kod ljudi pokazuju da je doza verapamila kod odojčadi niska (0,1 – 1% oralne doze majke) te da primena verapamila može biti kompatibilna s dojenjem.

Ipak, rizik po odojčad se ne može isključiti. Zbog mogućih ozbiljnih neželjenih reakcija kod odojčadi, verapamil se može primenjivati tokom dojenja samo ako je neophodan za zdravlje majke.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

U zavisnosti od individualnog odgovora na terapiju, verapamil može uticati na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Ovo se naročito može javiti na početku terapije, kada se jedan lek menja drugim ili kada se istovremeno sa verapamilom konzumira alkohol. Verapamil može povećati nivo alkohola u krvi i usporiti njegovu eliminaciju. Zbog toga, uticaj alkohola može biti povećan.

4.8. Neželjena dejstva

Seldeće neželjene reakcije prijavljene su u kliničkim studijama i periodu nakon stavljanja leka u promet (uključujući i IV fazu kliničkog ispitivanja).

Neželjena dejstva klasifikovana su prema organskim sistemima i učestalosti javljanja na sledeći način: veoma česta (>1/10), česta (>1/100, <1/10), povremena (>1/1000, <1/100), retka (>1/10000, <1/1000), veoma retka (<1/10 000), i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su: glavobolja, vrtoglavica, gastrointestinalni poremećaji - mučnina, konstipacija i abdominalni bol, bradikardija, tahikardija, palpitanje, hipotenzija, naleti crvenila, periferni edemi, umor.

Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama i u toku postmarketinškog praćenja leka

Sistem organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema				Preosetljivost
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Glavobolja		Parestezije Tremor	Ekstrapiramidalni poremećaji, paraliza (tetrapareza) ¹ , grčevi
Poremećaji metabolizma i ishrane				Hiperkalemija
Psihijatrijski poremećaji			Pospanost	Uznemirenost

Poremećaji uha i labirinta			Tinitus	Vertigo
Kardiološki poremećaji	Bradikardija	Palpitacije Tahikardija		Atrioventrikularni blok (1°, 2°, 3°) Srčana insuficijencija Zastoj srčanog rada Bradiaritmija Sinusni arest Sinusna bradikardija, asistola
Vaskularni poremećaji	Crvenilo lica Hipotenzija			Vazodilatacija Eritromelalgija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				Bronhospazam, dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija Mučnina	Abdominalni bol	Povraćanje	Nelagodan osećaj u abdomenu, Hiperplazija gingiva Ileus
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Hiperhidroza	Angioedem <i>Stevens-Johnson</i> sindrom Eritema multiforme Alopecija, Pruritus, Purpura, Makulopapularni osip Urtikarija Osip Eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				Artralgija, Mišićna slabost, Mialgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				Bubrežna insuficijencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				Eretilna disfunkcija Galaktoreja Ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Periferni edem	Umor		
Ispitivanja				Povišen nivo prolaktina, Povećanje nivoa transaminaza, Povećanje alkalne

fosfataze,
Povišen nivo enzima
jetre

¹ – prijavljen je jedan slučaj paralize (tetrapareze) povezane sa istovremenom primenom verapamila i kolhicina. Mogući uzrok je prolazak kolhicina kroz krvno-moždanu barijeru usled CYP3A4 i P-gp inhibicije od strane verapamila (videti takođe odeljak 4.5)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Hipotenzija, bradikardija sve do AV bloka višeg stepena i sinusnog zastoja, hipoglikemija, stupor i metabolička acidoza.

Zabeleženi su i smrtni ishodi kao posledica predoziranja.

Terapija

Neophodno je preduzeti uobičajene mere intenzivne nege. Usled predoziranja može doći i do smrtnog ishoda. Verapamil hlorid se ne može ukloniti hemodijalizom.

Specifični antidot je kalcijum: 10-20 mL 10% kalcijum glukonata, intravenski (2,25-4,5 mmol), po potrebi ponoviti ili dati u obliku infuzije (5 mmol/sat).

Takođe, mogu biti neophodne i sledeće mere:

- U slučaju pojave atrioventrikularnog bloka II ili III stepena, sinusne bradikardije, asistole: atropin, izoprenalin, orciprenalin ili ugradnja pejsmejкера. Asistolu treba lečiti uobičajenim potpornim merama uključujući beta adrenergičku stimulaciju (npr. izoproterenol hidrohlorid)
- U slučaju hipotenzije: dopamin, dobutamin, norepinefrin.
- Ukoliko postoje znaci insuficijencije miokarda: dopamin, dobutamin i ako je potrebno ponavljane injekcije kalcijuma, moguća je primena i drugih lekova koji povećavaju srčanu kontraktilnost u kombinaciji sa izoprenalinom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Selektivni blokatori kalcijumskih kanala sa direktnim efektom na srce, derivati fenilalkilamina

ATC šifra: C08DA01

Verapamil je blokator kalcijumskih kanala.

Verapamil je inhibitor transmembranskog influksa jona kalcijuma u srce i glatke mišiće krvnih sudova. Potreba za kiseonikom u miokardu se smanjuje direktno kao rezultat smanjene potrošnje energije u metaboličkim procesima u ćelijama miokarda, i indirektno zbog redukcije naknadnog opterećenja srca (*afterload*).

Zbog efekta na glatke mišiće krvnih sudova, verapamil povećava protok krvi kroz miokard, čak i u poststenotičkim područjima, i smanjuje spazam koronarnih arterija.

Ova dejstva se pripisuju anti-ishemijskom i antianginoznom dejstvu verapamila u svim oblicima koronarne arterijske bolesti.

Verapamil je pokazao izraženo antiaritmijско dejstvo, naročito kod supraventrikularnih aritmija. Odlaze sprovođenje impulsa u AV čvoru. Na osnovu tog dejstva uspostavlja se sinusni ritam i normalizuje se frekvencija, u zavisnosti od vrste aritmije. Normalno, frekvencija se ne menja ili se minimalno menja.

Antihipertenzivni efekat verapamila je rezultat smanjenja perifernog vaskularnog otpora, bez povećanja srčane frekvencije, kao refleksni odgovor. Do sniženja krvnog pritiska dolazi prvog dana terapije; efekat je prisutan i u dugotrajnoj terapiji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Verapamil hidrohlorid je racemska smeša koja sadrži jednake delove R- enantiomera i S- enantiomera. Verapamil se dobro metaboliše. Norverapamil je jedan od 12 metabolita identifikovan u urinu, ima 10-20% farmakološke aktivnosti verapamila i predstavlja 6% izlučenog leka. Stanje ravnoteže plazmatskih koncentracija norverapamila i verapamila je slično. Stanje dinamske ravnoteže nakon višestruke primene jedne doze dnevno se postiže nakon tri do četiri dana.

Resorpcija

Više od 90% verapamila brzo se resorbuje iz tankog creva nakon oralne primene. Srednja sistemska raspoloživost nepromenjenog spoja nakon jednokratne doze verapamila s trenutnim oslobađanjem je 22%, a 33% nakon jednokratne doze verapamila sa produženim oslobađanjem, zbog značajnog metabolizma prvog prolaska kroz jetru. Bioraspoloživost je skoro dva puta veća nakon ponovljene primene. Najveća koncentracija verapamila u plazmi postiže se jedan do dva sata nakon primene verapamila sa trenutnim oslobađanjem i četiri do pet sati nakon primene verapamila sa produženim oslobađanjem. Najveća koncentracija norverapamila u plazmi je postignuta jedan sat nakon primene verapamila sa trenutnim oslobađanjem i pet sati nakon primene verapamila sa produženim oslobađanjem.

Poluvreme eliminacije varira između 3 i 7 sati. Ove vrednosti su izmerene iz plazme nakon jedne intravenske ili oralne doze.

Prisustvo hrane nema efekta na bioraspoloživost verapamila.

Distribucija

Verapamil se distribuira po svim telesnim tkivima s volumenom distribucije u rasponu 1,8-6,8 L/kg kod zdravih ispitanika. Bezivanja za proteine plazme je oko 90%.

Metabolizam

Verapamil se metaboliše u potpunosti. *In vitro* metaboličke studije su pokazale da se verapamil hidrohlorid metaboliše preko citohroma P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. Kod zdravih muškaraca, oralno primeđen verapamil hidrohlorid podleže opsežnom metabolizmu u jetri, identifikovano je 12 metabolita, uglavnom samo u tragovima. Glavni metaboliti su norverapamil i primarni i sekundarni amini.

Kod studija na životinjama, samo norverapamil je pokazao farmakološko dejstvo (oko 20% matičnog leka), koji su ustanovljeni u ispitivanjima na psima, dok su ostali metaboliti neaktivni.

Kod koronarne srčane bolesti i hipertenzije, ne postoji veza između terapijskog efekta i koncentracije u plazmi; definitivno je utvrđeno postojanje veze između koncentracije verapamila u plazmi i efekta na PR interval. Kriva koncentracije verapamila u plazmi se izdužuje nakon primene oblika sa produženim oslobađanjem, i zaravnava se i više je homogena nakon primene oblika sa trenutnim oslobađanjem.

Nakon primene intravenske infuzije verapamil se eliminiše bieksponecijalno s brzom ranom distribucionom fazom (poluvreme eliminacije oko četiri minuta) i sporijom terminalnom eliminacijskom fazom (poluvreme eliminacije od dva do pet sati). Nakon oralne administracije poluvreme eliminacije je od tri do sedam sati. Približno oko 50% od unete doze eliminiše se renalnim putem za 24 sata, 70% za pet dana. Do 16% se izlučuje fecesom. Oko 3% do 4% izluči se putem bubrega u nepromenjenom obliku. Ukupni klirens verapamila je skoro isti kao i hepaticni protok krvi otprilike 1 L/h/kg (0,7-1,3 1 L/h/kg).

Posebne grupe pacijenata

Pedijatrijska populacija

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci kod pedijatrijske populacije. Nakon intravenske primene, poluvreme eliminacije verapamila je bilo 9,17 sati i srednji klirens je iznosio 30 L/sat, dok je kod odrasle osobe telesne mase od 70-kg oko 70 L/sat. Nakon oralne primene stanje dinamičke ravnoteže plazmatskih koncentracija u pedijatrijskoj populaciji nešto je niže u poređenju sa onom kod odraslih.

Starija populacija

Starost pacijenata može imati uticaj na farmakokinetiku verapamila koji se primenjuje kod hipertenzivnih pacijenata. Poluvreme eliminacije može biti produženo kod starijih. Antihipertenzivni efekat verapamila nije povezan sa godinama.

Oštećenje funkcije bubrega:

Oštećenje funkcije bubrega ne utiče na farmakokinetiku verapamila, kako je pokazano u komparativnim studijama kod pacijenata u terminalnoj fazi oštećenja funkcije bubrega u odnosu na pacijente sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Verapamil i norverapamil se ne uklanjaju značajno hemodijalizom.

Oštećenje funkcije jetre:

Poluvreme eliminacije verapamila je produženo kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre usled smanjenja oralnog klirensa i povećanja volumena distribucije.

Dokazano je da se verapamil hidrohlorid, primenjen intravenski, brzo metaboliše.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Reproduktivne studije o embriotoksičnosti kod kunića i pacova nisu dale nikakve dokaze za teratogenost pri primeni oralne dnevne doza od 15 mg / kg i 60 mg / kg. Međutim, smrt embriona i retardacija su primećene kod pacova. Kod pacova međutim, višestruke humane doze izazivale su embrionalna oštećenja i retardaciju fetusa, rasta i razvoja, verovatno kao posledica negativnih efekata majke, koji se ogledaju u smanjenoj otpornosti. Ove oralne doze su pokazale da uzrokuju hipotenziju kod pacova. Međutim, u istraživanjima ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije kod trudnica. Uočeni su kardiovaskularni nalazi i difuzna hiperplazija gingive i hronične toksičnosti upotrebom verapamil hidrohlorida.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete:

skrob kukuruzni;

kalcijum-fosfat;

krospovidon;

povidon K-25;

celuloza, mikrokristalna;

magnezium-stearat.

Obloga tablete:

hipromeloza E-5;

makrogol 6000;

gvožđe (III)-oksid žuti (E172);

boja Quinoline Yellow (E104);

titan-dioksid (E171);

talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je blister PVC - AL/PVC sa 15 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 15 film tableta (ukupno 45 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENIKA A.D. BEOGRAD

Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Izopamil 80 mg : 45 film tableta (3 blistera po 15 film tableta)

Broj prve dozvole: 03-872/1

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02074-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.12.1992.

Datum poslednje obnove dozvole: 09.04.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2019.