

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### ISOPTIN

40 mg filmom obložena tableta

80 mg filmom obložena tableta

120 mg filmom obložena tableta

*verapamil*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40, 80 i 120 mg verapamila u obliku verapamilklorida.

Za pomoćne tvari vidjeti poglavlje 6.1 „Popis pomoćnih tvari“.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa stabilne angine pectoris.

Liječenju poremećaja srčanog ritma u paroksizmalnoj supraventrikularnoj tahikardiji, fibrilaciji/undulaciji atrijske atrijske s ubrzanim atrioventrikulskim provođenjem (osim u Wolff-Parkinson-Whiteovom ili Lown-Ganong-Levineovom sindromu).

Liječenje visokog krvnog tlaka (hipertenzije).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Kroz usta.

Tablete se ne smiju otapati u ustima ili žvakati, već ih treba progutati s dovoljno tekućine, i to najbolje uz obrok ili ubrzo nakon njega.

Dozu verapamila treba podesiti pojedinačno u skladu s težinom bolesti. Dugotrajno kliničko iskustvo pokazuje da je prosječna doza za sve indikacije između 240 mg i 360 mg. Dnevna doza dugoročno ne smije prijeći 480 mg, iako se u kraćem vremenskom razdoblju mogu primjenjivati i veće doze. Ne postoji ograničenje u pogledu trajanja upotrebe.

Primjenu verapamila ne treba naglo prekinuti nakon dugotrajne upotrebe, već se preporučuje postupno smanjivati dozu.

Kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom, metabolizam lijeka je u većoj ili manjoj mjeri usporen ovisno o težini jetrene disfunkcije, čime se pojačava i produžuje učinak verapamila. Stoga dozu kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom treba podesiti s posebnim oprezom, a liječenje započeti niskim dozama.

Verapamil 40 mg tablete treba primjenjivati kod bolesnika koji će vjerojatno zadovoljavajuće odgovoriti na niske doze tog lijeka (primjerice bolesnici s oštećenom jetrenom funkcijom ili stariji bolesnici).

Kod bolesnika koji trebaju veće doze (npr 240 mg do 480 mg verapamila dnevno), treba koristiti formulacije s prikladnijim sadržajem djelatne tvari.

Odrasli i adolescenti teži od 50 kg

*Koronarna arterijska bolest, paroksizmalna supraventrikularna tahikardija, undulacija atrijske atrijske i fibrilacija atrijske.*

120 do 480 mg podijeljeno u tri ili četiri doze

*Hipertenzija*

120 do 480 mg podijeljeno u tri doze

*Djeca (samo za poremećaj srčanog ritma)*

Do 6 godina starosti: 80 mg do 120 mg verapamila podijeljeno u dvije do tri doze

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

#### 4.3. Kontraindikacije

Verapamil je kontraindiciran kod:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koji od pomoćnih sastojaka lijeka
- kardiogenog šoka
- akutnog infarkta miokarda s komplikacijama
- atrioventrikularnog bloka drugog ili trećeg stupnja (osim kod bolesnika koji imaju elektrostimulator srca)
- bolesti sinusnog čvora (osim kod bolesnika koji imaju elektrostimulator srca)
- kongestivnog srčanog zatajenja
- fibrilacije/undulacije atrijske i akscesornim putem provođenja (primjerice Wolff-Parkinson-Whiteovog i Lown-Ganong-Levineovog sindroma)

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Lijek treba primjenjivati s oprezom u slučaju:

- AV-bloka prvog stupnja
- hipotenzije
- bradikardije
- teško oštećene jetrene funkcije
- bolesti kod kojih je zahvaćen neuromuskularni prijenos (miastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom, uznapredovala mišićna distrofija tipa Duchenne)

#### Zatajenje bubrega

Iako su usporedna ispitivanja pokazala da oštećena bubrežna funkcija ne utječe na farmakokinetiku verapamila kod bolesnika sa zatajenjem bubrega u terminalnoj fazi, nekoliko slučajeva pokazuje da verapamil treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, te da te bolesnike treba redovno pratiti. Verapamil se ne može ukloniti hemodijalizom.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

*In vitro* metabolička ispitivanja pokazuju da citokromi P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18 metaboliziraju verapamil. Pokazalo se da verapamil inhibira enzime CYP3A4 i P-glikoprotein (P-gp). Klinički značajne interakcije zabilježene su u slučaju inhibitora CYP3A4 koji uzrokuju porast koncentracija verapamila u plazmi, dok su induktori CYP3A4 doveli do sniženja koncentracija verapamila u plazmi. Stoga bolesnike treba pratiti radi mogućih interakcija s drugim lijekovima.

Tablica u nastavku teksta donosi popis mogućih farmakokinetičkih interakcija s drugim lijekovima:

#### Moguće interakcije verapamila s drugim lijekovima

Istovremeno primijenjen lijek	Mogući učinak verapamila ili istovremeno primijenjenog lijeka	Napomena
<i>alfa blokatori</i>		
prazosin	Povišene Cmax prazosina (~40%) bez utjecaja na vrijeme polueliminacije	Slijede dodatne informacije
terazosin	Povišeni AUC (~24%) i Cmax (~25%) terazosina	
<i>antiaritmici</i>		
flekainid	Minimalni učinak na klirens flekainida iz plazme (<~10%); ne utječe na klirens verapamila iz plazme	Slijede dodatne informacije
kinidin	Smanjen oralni klirens kvinidina (~35%)	
<i>antiastmatici</i>		
teofilin	Povišen oralni i sistemski CL za ~20%	Pad CL manji u pušača (~11%)
<i>antikonvulzivi</i>		
karbamazepin	Porast AUC karbamazepina (~46%) kod bolesnika s parcijalnom epilepsijom	Slijede dodatne informacije
<i>antidepresivi</i>		
imipramin	Porast AUC imipramina (~15%)	Nema učinka na koncentracije

		aktivnog metabolita dezipramina
<i>antidijabetici</i>		
gliburid	Porast Cmax (~28%), AUC (~26%) gliburida	
<i>anti-infektivni</i>		
klaritromicin	Moguć porast koncentracija verapamila	
eritromicin	Moguć porast koncentracija verapamila	
rifampicin	Pad AUC (~97%), Cmax (~94%) oralne bioraspoloživosti (~92%) verapamila	Slijede dodatne informacije
telitromicin	Moguć porast koncentracija verapamila	
<i>antineoplastici</i>		
doksorubicin	Porast AUC (89%) i Cmax (61%) doksorubicina tokom tokom oralne primjene verapamila	Kod bolesnika s mikrocelularnim karcinomom pluća
	Nema značajnih promjena u farmakokinetici doksorubicina tokom tokom intravenske primjene verapamila	Kod bolesnika s uznapredovalim neoplazmama
<i>barbiturati</i>		
fenobarbital	Porast oralnog klirensa verapamila (~ petostruko)	
<i>benzodiazepini i drugi anksiolitici</i>		
bupiron	Porast AUC i Cmax bupirona za ~3,4 puta	
midazolam	Porast AUC (~trostruko) i Cmax (~dvostruko) midazolama	
<i>beta blokatori</i>		
metoprolol	Porast AUC (~32,5%) i Cmax (~41%) metoprolola kod bolesnika s anginom	Slijede dodatne informacije
propranolol	Porast AUC (~65%) i Cmax (~94%) propranolola kod bolesnika s anginom	
<i>srčani glikozidi</i>		
digitoksin	Pad ukupnog klirensa (~27%) i izvanbubrežnog klirensa (~29%) digitoksina	
digoksin	Zdravi ispitanici: Porast Cmax digoksina za ~45-53% Porast C <sub>ss</sub> digoksina za ~42% i AUC za ~52%	
<i>antagonisti H2 receptora</i>		
cimetidin	Porast AUC R- (~25%) i S- (~40%) verapamila uz smanjen klirens R- i S-verapamila	
<i>imunosupresivi</i>		
ciklosporin	Porast AUC, C <sub>ss</sub> , Cmax ciklosporina za ~45%	
everolimus	Moguć porast koncentracija everolimusa	
sirolimus	Mogući porast koncentracija sirolimusa	
takrolimus	Moguć porast koncentracija takrolimusa	
<i>hipolipemici</i>		

atorvastatin	Moguć porast koncentracija atorvastatina i AUC verapamila za ~42,8%	Slijede dodatne informacije
lovastatin	Moguć porast koncentracija lovastatina	
simvastatin	Porast AUC (~2,6 puta), Cmax (~4,6 puta) simvastatina	
<i>antagonisti serotonina</i>		
almotriptan	Porast AUC (~20%) i Cmax (~24%) almotriptana	
<i>urikozurici</i>		
sulfipirazon	Porast oralnog klirensa (~trostruko) i pad bioraspoloživosti (~60%) verapamila	Slijede dodatne informacije
<i>ostalo</i>		
sok od grejpa	Porast AUC R- (~49%) i S- (~37%) verapamila Porast Cmax R- (~75%) i S- (~51%) verapamila	Ne utječe na vrijeme polueliminacije i bubrežni klirens
gospina trava	Pad AUC R- (~78%) i S- (~80%) verapamila uz smanjenje Cmax	

#### Interakcije s drugim lijekovima i dodatne informacije

##### *Antiaritmici, beta blokatori*

Moguće jačanje kardiovaskularnih učinaka (AV-blok višeg stupnja, jače usporavanje srčanog ritma, indukcija zatajenja srca i naglašena hipotenzija)

##### *Antihipertenzivi, diuretici, vazodilatatori*

Jačanje hipotenzivnog djelovanja

##### *Prazosin, terazosin*

Aditivni hipotenzivni učinak

##### *Antivirusni lijekovi za HIV*

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

##### *Kinidin*

Hipotenzija. Kod bolesnika s hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom može se razviti edem pluća.

##### *Karbamazepin*

Povećane koncentracije karbamazepina

Mogu uzrokovati nuspojave poput diplopije, glavobolje, ataksije ili vrtoglavice.

##### *Litij*

Povećana neurotoksičnost litija

##### *Rifampicin*

Može se smanjiti učinak snižavanja krvnog tlaka.

##### *Kolhicin*

Kolhicin je supstrat i za CYP3A i za P-glikoprotein (P-gp), prijenosnik otopljenih tvari. Poznato je da verapamil inhibira CYP3A i P-gp. Tokom istovremene primjene verapamila i kolhicina, inhibicija P-gp i/ili CYP3A od strane verapamila može dovesti do povećane izloženosti kolhicinu. Ne preporučuje se istovremena upotreba.

### *Sulfinpirazon*

Učinak snižavanja krvnog tlaka može biti smanjen.

### *Neuromuskularni blokatori*

Djelovanje neuromuskularnih blokatora može biti pojačano.

### *Acetilsalicilatna kiselina*

Pojačana sklonost krvarenju

### *Etanol (alkohol)*

Povišene koncentracije etanola u plazmi

### *Inhibitori HMG KoA reduktaze ("Statini")*

Liječenje inhibitorima HMG KoA reduktaze (primjerice simvastatinom, atorvastatinom ili lovastatinom) kod bolesnika koji uzimaju verapamil treba započeti s najmanjom mogućom dozom te je povećavati. Ako verapamil treba uvesti u terapiju kod bolesnika koji već uzimaju neki inhibitor HMG KoA reduktaze (primjerice simvastatin, atorvastatin ili lovastatin), treba razmisliti o smanjivanju doze statina i ponovnom podešavanju u skladu s koncentracijama kolesterola u serumu.

CYP3A4 ne metabolizira fluvastatin, pravastatin i rosuvastatin, te je manja vjerojatnost njihove interakcije s verapamilom.

## 4.6. Trudnoća i dojenje

### *Trudnoća*

Ne postoje primjereni podaci o upotrebi verapamila kod trudnica.

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

Verapamil prelazi placentu i pronađen je u umbilikalnoj krvi.

### *Dojenje*

Verapamil se izlučuje u majčino mlijeko. Ograničeni podaci za oralnu primjenu u ljudi pokazuju da je doza verapamila u dojenčadi niska (0,1 - 1% oralne doze u majke), te da primjena verapamila može biti kompatibilna s dojenjem. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, verapamil se smije primjenjivati tokom dojenja samo ako je prijeko potreban za zdravlje majke.

## 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Ovisno o pojedinačnom odgovoru na terapiju, verapamil može utjecati na sposobnost reagiranja do te mjere da utječe na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama ili na rad u opasnim uvjetima. To se posebno odnosi na početak liječenja, povišenje doze, prebacivanje s jednog lijeka na drugi, te na istovremenu primjenu lijeka i konzumaciju alkohola.

## 4.8. Nuspojave

Sljedeće nuspojave zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet ili tokom tokom faze IV kliničkih ispitivanja, a navedene su po organskim sistemima:

Organski sistem	Nuspojava
poremećaji imunološkog sistema	preosjetljivost
poremećaji živčanog sistema	glavobolja vrtoglavica parestezija tremor ekstrapiramidalni poremećaji
poremećaji uha i labirinta	vertigo tinitus
srčani poremećaji	atrioventrikularni blok (1°, 2°, 3°) sinusna bradikardija sinusni arest periferni edem palpitacije tahikardija zatajenje srca

krvožilni poremećaji	hipotenzija crvenilo lica
poremećaji probavnog systemsistema	mučnina povraćanje zatvor ileus gingivna hiperplazija bol u abdomenu nelagoda u predjelu abdomena
poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem Stevens-Johnsonov sindrom multiformni eritem makulopapularni osip alopecija urtikarija purpura pruritus
poremećaji mišićno-koštanog systemsistema i vezivnog tkiva	mišićna slabost mialgija artralgija
poremećaji reproduktivnog systemsistema i dojki	erektilna disfunkcija ginekomastija galaktoreja
opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor
pretrage	povišene vrijednosti jetrenih enzima povišene vrijednosti prolaktina u krvi

Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježen je jedan slučaj paralize (tetrapareze) povezan s istovremenom primjenom verapamila i kolhicina. Paraliza je možda uzrokovana prolazom kolhicina kroz krvno-moždanu barijeru zbog inhibicije CYP3A4 i P-gp od strane verapamila. Ne preporučuje se istovremena primjena verapamila i kolhicina

#### 4.9. Predoziranje

##### *Simptomi*

Hipotenzija, bradikardija do AV-bloka visokog stupnja i sinusni arest, hiperglikemija, zbunjenost i metabolička acidoza. Predoziranje je dovelo i do smrtnih slučajeva.

##### *Liječenje*

Liječenje predoziranja verapamilom treba uglavnom biti suportivno, odnosno uključivati parenteralnu primjenu kalcija, stimulaciju beta-adrenergičkih receptora i ispiranje želuca. Zbog moguće odgođene apsorpcije lijeka s produljenim oslobađanjem, bolesnike može biti potrebno promatrati i hospitalizirati u razdoblju do 48 sati. Verapamil ne može se ukloniti hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

#### *Farmakoterapijska skupina*

C08DA01 - Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni systemsistem; Blokatori kalcijevih kanala; Selektivni blokatori kalcijevih kanala s direktnim djelovanjem na srce; Derivati fenilalkilamina.

Verapamil blokira transmembranski ulazak kalcijevih jona u srčane i krvožilne mišićne stanice. Srčanu potrebu za kisikom smanjuje izravno, djelujući na metaboličke procese u stanicama srčanog mišića koji troše energiju, te neizravno, snižavanjem sistoličkog opterećenja.

Blokiranjem kalcija verapamil djeluje na glatko mišić koronarnih arterija, te time pospješuje prokrvljenost miokarda, čak i u poststenotičnim područjima, što dovodi do popuštanja koronarnih spazama.

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

Verapamil posjeduje dobro razvijene antiaritmičke učinke, posebno u slučaju supraventrikularne aritmije. Odgađa provođenje u antioventrikularni čvor. Rezultat, ovisno o vrsti poremećaja srčanog ritma, je ponovno uspostavljanje sinusnog ritma i/ili normalizacija ventrikularne frekvencije. Ne utječe na normalni srčani ritam ili ga tek blago snižava.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Više od 90% verapamila brzo se apsorbira iz tankog crijeva. Srednja sistemska raspoloživost nepromijenjene supstance nakon jednokratne doze je 22% zbog ekstenzivnog metabolizma prvog prolaska kroz jetru. Bioraspoloživost je oko dva puta veća nakon ponovljene primjene.

Vršne koncentracije verapamila u plazmi postižu se jedan do dva sata nakon primjene. Vrijeme polueliminacije je tri do sedam sati. Oko 90% verapamila u plazmi veže se na proteine. Lijek se ekstenzivno metabolizira. Kod ljudi nastaje određen broj metabolita (identificirano ih je dvanaest). Od tih metabolita samo norverapamil ima značajnije farmakološko djelovanje (oko 20% djelovanja matičnog spoja), što je zabilježeno tokom ispitivanja na psima.

Verapamil i njegovi metaboliti prvenstveno se eliminiraju putem bubrega. Samo 3 do 4% lijeka izlučenog putem bubrega ostaje u nepromijenjenom obliku. Oko 50% doze eliminira se putem bubrega u roku od 24 sata, a 70% u roku od pet dana. Do 16% doze izlučuje se stolicom. Oštećena bubrežna funkcija ne utječe na farmakokinetiku verapamila, kao što su pokazala usporedna ispitivanja u ljudi s oštećenjem bubrežne funkcije u terminalnoj fazi i u ispitanika sa zdravim bubrezima. Vrijeme polueliminacije verapamila je produljeno kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom zbog manjeg oralnog klirensa i većeg volumena raspodjele.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ne postoje dodatni neklinički podaci koji bi bili značajni za liječnika, a da nisu već uključeni u ostala poglavlja Sažetka karakteristika lijeka.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### *Jezgra:*

kalcij hidrogenfosfat dihidrat  
celuloza, mikrokristalna  
silicij dioksid, koloidni, bezvodni  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezij stearat

#### *Ovojnica:*

hipromeloza  
natrij laurilsulfat  
makrogol 6000  
talk  
titan dioksid (E171)  
boja: Quinoline Yellow Lacquer (E104)

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

### 6.3. Rok trajanja

60 mjeseci

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati pri temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju..

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Isoptin 40 mg filmom obložene tablete: 30 (3x10) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/Al)  
Isoptin 80 mg filmom obložene tablete: 50 (5x10) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/Al)  
Isoptin 120 mg filmom obložene tablete: 20 (2x10) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/Al)

### 6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Ne postoje posebne upute o upotrebi/rukovanju.

### 6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.