

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Isoptin 40, 40 mg, tabletki powlekane

Isoptin 80, 80 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Isoptin 40

Jedna tabletki powlekana zawiera 40 mg werapamilu chlorowodorku (*Verapamili hydrochloridum*).

Isoptin 80

Jedna tabletki powlekana zawiera 80 mg werapamilu chlorowodorku (*Verapamili hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Isoptin 40 i Isoptin 80 jest wskazany do stosowania u dorosłych, dzieci i młodzieży w leczeniu:

- nadciśnienia tętniczego,
- choroby wieńcowej (stany charakteryzujące się niewystarczającym zaopatrzeniem mięśnia sercowego w tlen), w tym:
 - przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej,
 - niestabilnej dławicy piersiowej (z narastającym bólem, z bólem w spoczynku),
 - dławicy Prinzmetala,
 - dławicy po zawale mięśnia sercowego bez niewydolności serca, gdy nie jest wskazane stosowanie leków β -adrenolitycznych,
- zaburzeń rytmu serca takich, jak:
 - napadowy częstoskurcz nadkomorowy, migotanie/trzepotanie przedsionków z szybkim przewodzeniem przedsionkowo-komorowym (z wyjątkiem zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a [WPW] lub zespołu Lowna-Ganonga-Levine'a [LGL]).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę werapamilu chlorowodorku należy dostosować indywidualnie w zależności od nasilenia choroby. Długoletnie doświadczenia kliniczne potwierdzają, że we wszystkich wskazaniach dobową dawkę wynosi zazwyczaj od 240 mg do 360 mg. Podczas długookresowego stosowania dawka dobową nie powinna przekraczać 480 mg, natomiast w leczeniu krótkookresowym można stosować

większą dawkę. Czas stosowania produktu leczniczego jest nieograniczony. Po długim stosowaniu nie wolno gwałtownie odstawiać werapamilu chlorowodorku. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Werapamilu chlorowodorek tabletki powlekane 40 mg należy stosować u pacjentów, którzy mogą wykazać zadowalającą odpowiedź na małe dawki (np. pacjenci z niewydolnością wątroby lub w podeszłym wieku). U pacjentów wymagających większych dawek (np. 240 mg do 480 mg werapamilu chlorowodorku na dobę) należy stosować produkt leczniczy Isoptin 80 tabletki powlekane 80 mg, Isoptin SR tabletki o przedłużonym uwalnianiu 120 mg lub Isoptin SR-E 240 tabletki o przedłużonym uwalnianiu 240 mg.

Dorośli i młodzież o masie ciała ponad 50 kg

Nadciśnienie: 120 mg do 480 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych.

Choroba wieńcowa, napadowy częstoskurcz nadkomorowy, migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków: 120 mg do 480 mg na dobę w trzech lub czterech dawkach podzielonych.

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież (wyłącznie w zaburzeniach rytmu serca)

Wiek do 6 lat: 80 mg do 120 mg werapamilu chlorowodorku na dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

Wiek od 6 do 14 lat: 80 mg do 360 mg werapamilu chlorowodorku na dobę w dwóch, trzech lub czterech dawkach podzielonych.

Zaburzenia czynności nerek

Aktualne dostępne dane przedstawiono w punkcie 4.4. Podczas stosowania werapamilu chlorowodorku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność i dokładnie monitorować stan pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby, metabolizm leku jest w różnym stopniu zaburzony w zależności od stopnia niewydolności wątroby, co sprawia, że werapamilu chlorowodorek działa silniej i dłużej. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność podczas określania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby i w początkowym okresie leczenia podawać małe dawki (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości (nie ssać, ani nie rozgryzać), popijając odpowiednią ilością płynu, najlepiej w trakcie lub bezpośrednio po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na werapamilu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Wstrząs kardiogeny.
- Blok przedsionkowo-komorowy II° lub III° (z wyjątkiem pacjentów ze sprawnym stymulatorem serca).
- Zespół chorego węzła zatokowego (z wyjątkiem pacjentów ze sprawnym stymulatorem serca).
- Niewydolność serca ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej poniżej 35% oraz (lub) ciśnieniem zaklinowania w tętnicy płucnej powyżej 20 mmHg (jeśli nie jest wtórne do częstoskurczu nadkomorowego ustępującego po leczeniu werapamilem).
- Migotanie/trzepotanie przedsionków z obecnością dodatkowej drogi przewodzenia (np. zespół Wolffa-Parkinsona-White'a [WPW], zespół Lowna-Ganonga-Levine'a [LGL]). W przypadku podania werapamilu chlorowodorku u tych pacjentów istnieje ryzyko wystąpienia tachyarytmii komorowej, w tym migotania komór.

- Jednoczesne przyjmowanie iwabradyny (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostry zawał mięśnia sercowego

Stosować z zachowaniem ostrożności w ostrym zawał mięśnia sercowego powikłanym rzadkoskurczem, znacznym niedociśnieniem tętniczym lub zaburzeniami czynności lewej komory.

Blok serca/blok przedsionkowo-komorowy I°/rzadkoskurcz/asystolia

Werapamilu chlorowodorek działa na węzeł przedsionkowo-komorowy oraz węzeł zatokowo-predsionkowy i wydłuża czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ w przypadku wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego II° lub III° (przeciwwskazanie) lub jednowiązkowego, dwuwiązkowego lub trójwiązkowego bloku pęczka Hisa należy zaprzestać stosowania i, w razie potrzeby, wdrożyć odpowiednie leczenie.

Werapamilu chlorowodorek działa na węzeł przedsionkowo-komorowy i węzeł zatokowo-predsionkowy i w rzadkich przypadkach może powodować blok przedsionkowo-komorowy II° lub III°, rzadkoskurcz, a w skrajnych przypadkach – asystolię. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (choroba węzła zatokowo-predsionkowego), który występuje częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

Asystolia u pacjentów, u których nie występuje zespół chorego węzła zatokowego, jest zazwyczaj krótkotrwała (kilka sekund lub krócej) z samoistnym powrotem rytmu węzłowego (z węzła przedsionkowo-komorowego) lub prawidłowego rytmu zatokowego. Jeśli nie nastąpi to natychmiast, należy bezzwłocznie zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Leki przeciwarytmiczne, leki β -adrenolityczne

Wzajemne nasilenie działania na układ krążenia (blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia, większy stopień zmniejszenia częstości akcji serca, wywołanie niewydolności serca i nasilenie niedociśnienia tętniczego). U pacjenta otrzymującego równocześnie tymolol (lek β -adrenolityczny) w kroplach do oczu i werapamilu chlorowodorek doustnie zaobserwowano bezobjawowy rzadkoskurcz (36 uderzeń/minutę) z wędrowaniem stymulatora.

Digoksylna

W przypadku jednoczesnego podawania werapamilu z digoksylną, należy zmniejszyć dawkę digoksylny (patrz punkt 4.5).

Niewydolność serca

Niewydolność serca u pacjentów z frakcją wyrzutową powyżej 35% należy wyrównać przed rozpoczęciem stosowania werapamilu i następnie przez cały czas stosować odpowiednie leczenie.

Niedociśnienie tętnicze

Werapamilu chlorowodorek podawany drogą dożylną często powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego poniżej wartości wyjściowych. Zazwyczaj takie zmniejszenie jest krótkotrwałe i bezobjawowe, choć może powodować zawroty głowy.

Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (statyny) – patrz punkt 4.5.

Zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego

Werapamilu chlorowodorek należy stosować z zachowaniem ostrożności w obecności chorób powodujących zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego [miastenia (*myasthenia gravis*), zespół Lamberta i Eatona, późne stadia dystrofii mięśniowej Duchenne'a].

Inne

Specjalne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Chociaż w dobrej jakości badaniach porównawczych wykazano, że zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na farmakokinetykę werapamilu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, to kilka opisów przypadków sugeruje, że stosując werapamil u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność i dokładnie kontrolować stan pacjenta.

Werapamilu nie można usunąć z ustroju drogą hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Zachować ostrożność stosując u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (również patrz zaburzenia czynności wątroby w punkcie 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania metabolizmu *in vitro* wskazują, że werapamilu chlorowodorek jest metabolizowany przez izoenzymy CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18 cytochromu P450. Wykazano, że werapamil jest inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P (Pgp). Informowano o istotnych klinicznie interakcjach z lekami hamującymi CYP3A4, które powodowały zwiększenie stężenia werapamilu chlorowodoru w osoczu oraz lekami pobudzającymi CYP3A4, które powodowały zmniejszenie stężenia werapamilu chlorowodoru w osoczu. Pacjenci powinni zatem pozostawać pod kontrolą pod kątem interakcji.

W tabeli poniżej przedstawiono listę możliwych interakcji wynikających z właściwości farmakokinetycznych.

Potencjalne interakcje		
Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Potencjalne działanie na werapamil lub jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Komentarz
Leki α-adrenolityczne		
Prazosyna	\uparrow C_{max} prazosyny (~40%), bez wpływu na okres półtrwania	Addycyjne działanie hipotensyjne.
Terazosyna	\uparrow AUC terazosyny (~24%) i C_{max} (~25%)	
Leki przeciwartmyczne		
Flekainid	Niewielki wpływ na klirens osoczowy flekainidu (<~10%), brak wpływu na klirens osoczowy werapamilu	Patrz punkt 4.4.
Chinidyna	\downarrow klirensu chinidyny po podaniu doustnym (~35%)	Niedociśnienie. U pacjentów z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu wystąpić może obrzęk płuc.
Leki rozszerzające oskrzela		
Teofilina	\downarrow klirensu całkowitego po podaniu doustnym (~20%)	U palaczy zmniejszenie klirensu było mniejsze i wynosiło ~11%.
Leki przeciwdrgawkowe/ przeciwpadaczkowe		
Karbamazepina	\uparrow AUC karbamazepiny (~46%) u pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową	Zwiększenie stężenia karbamazepiny.

		Może to powodować działania niepożądane karbamazepiny takie, jak podwójne widzenie, bóle głowy, ataksja lub zawroty głowy.
Fenytoina	↓ stężenia w osoczu werapamilu	
Leki przeciwdepresyjne		
Imipramina	↑ AUC imipraminy (~15%)	Brak wpływu na stężenie aktywnego metabolitu – dezypraminy.
Leki przeciwcukrzycowe		
Gliburyd	↑ C _{max} gliburydu (~28%), AUC (~26%)	
Leki przeciw dniewi moczaniowej		
Kolchicina	↑ AUC kolchicyny (~2,0. krotny) i C _{max} (~1,3. krotnie)	Zmniejszenie dawki kolchicyny (patrz Charakterystyka produktu leczniczego kolchicyny).
Leki stosowane w zakażeniach		
Klarytromycyna	Możliwe ↑ stężenia werapamilu	
Erytromycyna	Możliwe ↑ stężenia werapamilu	
Ryfampicyna	↓ AUC werapamilu (~97%), C _{max} (~94%), biodostępności po podaniu doustnym (~92%) Brak zmian parametrów farmakokinetycznych po podaniu dożylnym werapamilu	Działanie obniżające ciśnienie krwi może być mniejsze.
Telitromycyna	Możliwe ↑ stężenia werapamilu	
Leki przeciwnowotworowe		
Doksorubicyna	↑ AUC doksorubicyny (104%) i C _{max} (61%) po podaniu doustnym werapamilu	U pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuc.
	Brak zmian parametrów farmakokinetycznych doksorubicyny po podaniu dożylnym werapamilu	U pacjentów z zaawansowanym nowotworem.
Barbiturany		
Fenobarbital	↑ klirensu werapamilu po podaniu doustnym (~5. krotny)	
Benzodiazepiny i inne leki przeciwlękowe		
Buspiron	↑ AUC buspironu i C _{max} ~3,4. krotny	
Midazolam	↑ AUC midazolamu (~3. krotny) i C _{max} (~ 2. krotny)	
Leki β-adrenolityczne		
Metoprolol	↑ AUC metoprololu (~32,5%) i C _{max} (~41%) u pacjentów z dławicą piersiową	Patrz punkt 4.4.
Propranolol	↑ AUC propranololu (~65%) i C _{max} (~94%) u pacjentów z dławicą piersiową.	

<i>Glikozydy nasercowe</i>		
Digitoksyna	↓ całkowitego klirensu digitoksyny (~27%) i klirensu nerkowego (~29%)	
Digoksyna	Zdrowe osoby: ↑ C _{max} digoksyny (~44%), ↑ C _{12h} digoksyny (~53%), ↑ C _{ss} digoksyny (~44%) i ↑ AUC digoksyny (~50%)	Zmniejszenie dawki digoksyny. Patrz także punkt 4.4.
<i>Antagoniści receptora H₂</i>		
Cymetydyna	↑ AUC R-werapamilu (~25%) i S-werapamilu (~40%) z jednoczesnym ↓ klirensu R- i S-werapamilu	Cymetydyna zmniejsza klirens werapamilu po podaniu dożylnym.
<i>Leki immunomodulujące/immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna	↑ AUC, C _{ss} i C _{max} cyklosporyny o ~45%	
Ewerolimus	Ewerolimus: ↑ AUC (~3,5. krotnie) i ↑ C _{max} (~2,3. krotnie) Werapamil: ↑ C _{trough} (~2,3. krotnie)	Oznaczenie i dostosowywanie dawki ewerolimusu może być konieczne.
Syrolimus	Syrolimus ↑ AUC (~2,2. krotnie); S-werapamil ↑ AUC (~1,5. krotnie)	Oznaczenie i dostosowywanie dawki syrolimusu może być konieczne.
Takrolimus	Możliwe ↑ stężenia takrolimusu	
<i>Leki zmniejszające stężenie lipidów (inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A)</i>		
Atorwastatyna	Możliwe ↑ stężenia atorwastatyny ↑ AUC werapamilu o ~43%	Dodatkowe informacje poniżej.
Lowastatyna	Możliwe ↑ stężenia lowastatyny ↑ AUC werapamilu (~63%) i C _{max} (~32%)	
Symwastatyna	↑ AUC symwastatyny (~2,6. krotny) i C _{max} (~4,6. krotny)	
<i>Agoniści receptora serotoninowego</i>		
Almotryptan	↑ AUC almotryptanu (~20%), ↑ C _{max} (~24%)	
<i>Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem</i>		
Sulfipirazon	↑ klirensu werapamilu po podaniu doustnym (~3. krotny) ↓ biodostępności (~60%)	Działanie obniżające ciśnienie krwi może być mniejsze.
	Brak zmian parametrów farmakokinetycznych po podaniu dożylnym werapamilu	
<i>Leki przeciwzakrzepowe</i>		
Dabigatran	↑ C _{max} (do 180%) i ↑ AUC (do 150%) dabigatranu	Możliwość zwiększenia ryzyka krwawień. Podczas stosowania z werapamilem w postaci doustnej konieczne może być zmniejszenie dawki dabigatranu. Schemat dawkowania - patrz ulotka dabigatranu.

Inne leki nasercowe		
Iwabradyna	Jednoczesne stosowanie z iwabradyną jest przeciwwskazane ze względu na addycyjne działanie werapamilu i iwabradyny spowalniające czynność serca.	Patrz punkt 4.3
Inne		
Sok grejpfrutowy	↑ AUC R-werapamilu (~49%) i S-werapamilu (~37%), ↑ C _{max} R-werapamilu (~75%) i S-werapamilu (~51%)	Okres półtrwania i klirens nerkowy bez zmian. Nie należy stosować soku grejpfrutowego z werapamilem.
Dziurawiec zwyczajny	↓ AUC R-werapamilu (~78%) i S-werapamilu (~80%) z jednoczesnym zmniejszeniem C _{max}	

Interakcje z innymi lekami oraz dodatkowe informacje dotyczące interakcji

Leki przeciwwirusowe przeciw ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności (HIV)

Ze względu na możliwe działanie hamujące metabolizm wywierane przez niektóre leki przeciwwirusowe przeciw ludzkiemu wirusowi upośledzenia odporności takie jak rytonawir, może się zwiększyć stężenie werapamilu w osoczu. Należy zachować ostrożność lub zmniejszyć dawkę werapamilu.

Lit

Informowano o zwiększonej wrażliwości na działanie litu (neurotoksyczność) podczas jednoczesnego leczenia werapamilu chlorowodorkiem i litem bez zmian lub ze zwiększeniem stężenia litu w surowicy. Dodanie werapamilu chlorowodorku powodowało jednak również zmniejszenie stężenia litu w surowicy u pacjentów przewlekle otrzymujących drogą doustną stałe dawki litu. Należy dokładnie kontrolować stan pacjentów otrzymujących obydwa leki.

Leki blokujące przewodzenie nerwowo-mięśniowe

Dane kliniczne i uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że werapamilu chlorowodorek może nasilać działanie leków blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe (leki kuraropodobne i depolaryzujące). Konieczne może być zmniejszenie dawki werapamilu chlorowodorku i (lub) dawki leku blokującego przewodzenie nerwowo-mięśniowe, gdy leki te są stosowane równocześnie.

Kwas acetylosalicylowy

Zwiększona skłonność do krwawień.

Alkohol etylowy

Zwiększenie stężenia etanolu w osoczu.

Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (statyny)

Leczenie inhibitorami reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (np. symwastatyną, atorwastatyną lub lowastatyną) u pacjentów stosujących werapamil należy rozpocząć od podawania najmniejszej możliwej dawki, którą następnie dostosowuje się przez stopniowe zwiększanie. Jeśli stosowanie werapamilu rozpoczyna się u pacjentów już przyjmujących inhibitor reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (np. symwastatynę, atorwastatynę lub lowastatynę), należy rozważyć zmniejszenie dawki statyny, a następnie powtórnie ją dostosować uwzględniając stężenie cholesterolu w surowicy.

Fluwastatyna, prawastatyna i rozuwastatyna nie są metabolizowane przez CYP3A4 i prawdopodobieństwo interakcji z werapamillem jest mniejsze.

Leki hipotensyjne, moczopędne i rozszerzające naczynia krwionośne
Nasilenie efektu hipotensyjnego.

Dabigatran

Podczas jednoczesnego podawania werapamilu w postaci doustnej i dabigatranu eteksylanu (150 mg), substratu glikoproteiny P, C_{max} i AUC dabigatranu zwiększyły się, ale nasilenie tej zmiany było różne, w zależności od czasu pomiędzy podaniami i postaci farmaceutycznej werapamilu. Jeśli werapamil w dawce 120 mg i w postaci o natychmiastowym uwalnianiu zastosowano godzinę przed podaniem pojedynczej dawki dabigatranu eteksylanu, C_{max} dabigatranu zwiększyło się o około 180%, a AUC o około 150%. Nie zaobserwowano znaczącej interakcji, jeśli werapamil podawano 2 godziny po zastosowaniu dabigatranu eteksylanu (zwiększenie C_{max} o około 10%, a AUC o około 20%)

Zaleca się ścisły nadzór kliniczny, jeśli jednocześnie podaje się werapamil i dabigatranu eteksylan, w szczególności jeśli wystąpi krwawienie, zwłaszcza u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Działanie teratogenne

Brak jest danych z odpowiednich i prawidłowo kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego działania związanego z toksycznym wpływem na rozród. Badania wpływu na rozród przeprowadzone na zwierzętach nie zawsze pozwalają na przewidzenie reakcji u ludzi i dlatego ten lek należy stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Werapamil przenika przez barierę łożyska. Substancję tę wykrywano w krwi pępowinowej.

Werapamilu chlorowodorek/metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ograniczone dane uzyskane od pacjentek przyjmujących doustnie werapamil i karmiących piersią oraz od ich dzieci wskazują, że względna dawka jaką otrzymuje dziecko matki przyjmującej werapamil i karmiącej piersią wynosi 0,1-1% dawki doustnej przyjętej przez matkę.

Nie można wykluczyć ryzyka u noworodków i niemowląt. Jednak, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, werapamil można stosować w okresie laktacji, jedynie wtedy, gdy jest to istotne dla zdrowia matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działanie przeciwnadciśnieniowe, w zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie, werapamilu chlorowodorek może wpływać na zdolność reagowania w takim stopniu, że powoduje to upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów, obsługiwanie urządzeń mechanicznych lub pracy w stwarzających zagrożenie warunkach. Występuje to zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, w okresie zwiększania dawki, przy zmianie leku i przy równoczesnym spożywaniu alkoholu. Werapamil może zwiększać stężenie alkoholu we krwi i opóźnić jego wydalanie. Z tego powodu działanie alkoholu może być nasilone.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu werapamilu w badaniach klinicznych, po wprowadzeniu do obrotu lub w badaniach IV fazy wymieniono poniżej wg klasyfikacji układów i

narządów według częstości występowania: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, zaparcia i bóle brzucha, jak również rzadkoskurcz, częstoskurcz, kołatanie serca, niedociśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, obrzęki obwodowe i uczucie zmęczenia.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu werapamilu do obrotu oraz w badaniach klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznane
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	Ośrodkowe zawroty głowy Bóle głowy		Parestezje Drżenia mięśniowe	Zaburzenia pozapiramidowe Porażenie (niedowład czterokończynowy) ¹ Napady
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne			Senność	
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne	Obwodowe zawroty głowy
Zaburzenia serca	Rzadkoskurcz	Kołatanie serca Częstoskurcz		Blok przedsionkowo-komorowy (I°, II°, III°) Niewydolność serca Zatrzymanie akcji węzła zatokowego Rzadkoskurcz zatokowy Asystolia
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca Niedociśnienie tętnicze			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Skurcz oskrzeli Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Nudności	Ból brzucha	Wymioty	Dyskomfort w jamie brzusznej Przerost dziąseł Niedrożność jelit

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadmierne pocenie się	Obrzęk naczyńoruchowy Zespół Stevensa i Johnsona Rumień wielopostaciowy Łysienie Swędzenie Świąd Plamica Wysypka plamkowo-grudkowa Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Bóle stawów Osłabienie siły mięśni Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Zaburzenia erekcji Mlekotok Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Uczucie zmęczenia		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

¹ Po wprowadzeniu do obrotu informowano o jednym przypadku porażenia (niedowład czterokończynowy) po jednoczesnym zastosowaniu werapamilu i kolchicyny. Mógł on być spowodowany przez kolchicynę, która przeniknęła barierę krew-mózg w wyniku zahamowania przez werapamil CYP3A i Pgp (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Niedociśnienie tętnicze, rzadkoskurcz, zwolnienie szybkości przewodzenia aż do bloku przedsionkowo-komorowego wysokiego stopnia i zatrzymania akcji węzła zatokowego,

hiperglikemia, osłupienie (stupor), kwasica metaboliczna. W wyniku przedawkowania dochodziło do zgonów.

Leczenie

W przedawkowaniu werapamilu chlorowodoru należy zastosować przede wszystkim leczenie podtrzymujące, indywidualnie dobierane. W leczeniu celowego przedawkowania przyjętego doustnie werapamilu chlorowodoru skutecznie zastosowano stymulację β -adrenergiczną oraz (lub) parenteralnie wapń (chlorek wapnia). W razie wystąpienia istotnej klinicznie reakcji w postaci niedociśnienia tętniczego lub bloku przedsionkowo-komorowego wyższego stopnia należy zastosować odpowiednio leki wazopresyjne lub elektrostymulację serca. W przypadku asystolii należy zastosować standardowe postępowanie, w tym stymulację β -adrenergiczną (np. isoproterenolu chlorowodorek), inne leki wazopresyjne lub resuscytację krążeniowo-oddechową. Werapamilu chlorowodoru nie można usunąć z organizmu drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywni antagoniści wapnia działający bezpośrednio na mięsień sercowy, kod ATC: C08DA01.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Werapamil hamuje przechodzenie jonów wapnia (i być może jonów sodu) przez wolne kanały do wnętrza zdolnych do rozprowadzania impulsów elektrycznych i kurczliwych komórek mięśnia sercowego oraz komórek mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych. Jak się wydaje, przeciwartymiczne działanie werapamilu wynika z jego działania na wolny kanał w komórkach układu przewodzącego serca.

Generowanie sygnałów elektrycznych przez węzły zatokowo-predsionkowy i przedsionkowo-komorowy zależy, w istotnym stopniu, od napływu wapnia przez wolny kanał. Hamując ten napływ, werapamil zwalnia przewodzenie przedsionkowo-komorowe i wydłuża czas trwania efektywnego okresu refrakcji w węzle przedsionkowo-komorowym w sposób powiązany z częstością pracy serca. Powoduje to zmniejszenie częstości pracy (skurczów) komór u pacjentów z trzepotaniem przedsionków i (lub) migotaniem przedsionków. Przerywając pobudzenie nawrotne w węzle przedsionkowo-komorowym, werapamil może przywrócić prawidłowy rytm zatokowy u pacjentów z napadowymi częstoskurczami nadkomorowymi (ang. paroxysmal supraventricular tachycardias, PSVT). Werapamil nie wywiera działania na przewodzenie dodatkowymi drogami.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Werapamil nie zmienia prawidłowego czasu trwania potencjału czynnościowego przedsionków lub przewodzenia wewnątrzkomorowego, ale zmniejsza amplitudę oraz prędkość przenoszenia się depolaryzacji i przewodzenia we włóknach przedsionków, na które oddziałuje.

W izolowanym sercu królika, stężenia werapamilu, które w znacznym stopniu oddziaływały na włókna węzła zatokowo-predsionkowego lub włókna w górnym i środkowym regionie węzła przedsionkowo-komorowego, działały w bardzo niewielkim stopniu na włókna w niższym regionie węzła przedsionkowo-komorowego (region NH) i nie wywiera żadnego działania na czas trwania potencjału czynnościowego przedsionków lub włókna pęczka Hisa.

Werapamil nie wywołuje skurczu tętnic obwodowych ani nie zmienia całkowitego stężenia wapnia w surowicy.

Werapamil zmniejsza obciążenie następcze i kurczliwość mięśnia sercowego. U większości pacjentów, w tym chorych z organiczną chorobą serca, ujemne działanie inotropowe werapamilu jest

równoważone zmniejszeniem obciążenia następczego, a wskaźnik sercowy zazwyczaj nie ulega zmniejszeniu, ale u pacjentów z umiarkowanie ciężkim do ciężkiego zaburzeniem czynności serca (ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej powyżej 20 mmHg, frakcja wyrzutowa poniżej 30%), można zaobserwować ostre pogorszenie niewydolności serca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Werapamilu chlorowodorek jest mieszaniną racemiczną składającą się w równych częściach z enancjomeru R i enancjomeru S. Werapamil jest w znacznym stopniu metabolizowany. Norwerapamil jest jednym z 12 metabolitów stwierdzonych w moczu, ma 10 do 20% działania farmakologicznego werapamilu i stanowi 6% ilości wydalanego produktu leczniczego. W stanie stacjonarnym stężenia norwerapamilu i werapamilu są podobne. Stan stacjonarny po wielokrotnym podaniu dawki raz na dobę osiągnany jest po trzech-czterech dniach.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym więcej niż 90% werapamilu szybko wchłania się z jelita cienkiego. Średnia układowa biodostępność niezmienionego związku po podaniu pojedynczej dawki werapamilu o niemodyfikowanym uwalnianiu wynosi 22%, a werapamilu o przedłużonym uwalnianiu – około 33%, w wyniku znacznego stopnia efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Biodostępność jest około 2 razy większa podczas podawania dawek wielokrotnych. Maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się po 1 – 2 godzinach po podaniu dawki produktu leczniczego o niemodyfikowanym uwalnianiu oraz po 4 – 5 godzinach po podaniu produktu o przedłużonym uwalnianiu. Maksymalne stężenie norwerapamilu w osoczu obserwuje się po 1 godzinie i po 5 godzinach po podaniu odpowiednio produktu o niemodyfikowanym uwalnianiu i produktu o przedłużonym uwalnianiu. Pokarm nie ma wpływu na biodostępność werapamilu.

Dystrybucja

Werapamil ulega szerokiej dystrybucji w tkankach organizmu, a objętość dystrybucji wynosi od 1,8 do 6,8 l/kg mc. u zdrowych osób. Werapamil wiąże się z białkami osocza w około 90%.

Metabolizm

Werapamil jest w znacznym stopniu metabolizowany. Badania metaboliczne *in vitro* wykazują, że werapamil jest metabolizowany przy udziale izoenzymów cytochromu P450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. U zdrowych ludzi, podany doustnie werapamilu chlorowodorek jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Zidentyfikowano dwanaście metabolitów, większość w zaledwie śladowych ilościach. Główne metabolity zidentyfikowano w rozmaitych N- i O-dealkilowanych produktach werapamilu. Spośród tych metabolitów tylko norwerapamil ma znaczące działanie farmakologiczne (około 20% działania leku macierzystego), co stwierdzono w badaniach u psów.

Eliminacja

Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi trzy do siedmiu godzin. Około 50% podanej dawki wydalane jest przez nerki w ciągu 24 godzin, a 70% - w ciągu pięciu dni. Z kałem wydalane jest do 16% podanej dawki. Około 3 do 4% produktu leczniczego wydalane przez nerki jest w postaci niezmienionej. Całkowity klirens werapamilu ma nieomal tę samą wartość co objętość krwi przepływającej przez wątrobę, w przybliżeniu jeden l/h/kg mc. (zakres: 0,7 - 1,3 l/h/kg mc.).

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież. Dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci i młodzieży są ograniczone. Wydaje się, że stężenia w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym u dzieci i młodzieży są nieco niższe w porównaniu do obserwowanych u dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku. Starzenie się organizmu może wpływać na farmakokinetykę werapamilu podawanego pacjentom z nadciśnieniem. Okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony u

pacjentów w podeszłym wieku. Stwierdzono, że działanie hipotensyjne werapamilu nie jest zależne od wieku pacjenta.

Niewydolność nerek. Zaburzenie czynności nerek nie ma wpływu na farmakokinetykę werapamilu, jak to wykazano w badaniach porównawczych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i osób z prawidłową czynnością nerek. Werapamilu i norwerapamilu nie można w istotnym stopniu usunąć drogą hemodializy.

Niewydolność wątroby. Okres półtrwania werapamilu jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na mniejszy klirens po podaniu doustnym i większą objętość dystrybucji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W licznych badaniach na zwierzętach, którym podawano z pożywieniem werapamil w dawkach od 10 mg/kg mc. do 62,5 mg/kg mc. (szczury) i od 10 mg/kg mc. do 85 mg/kg mc. (psy rasy Beagle) wykazano dobrą tolerancję werapamilu. Jedynie w badaniu, w którym psom Beagle podawano werapamil w dawkach toksycznych (60 mg/kg mc. i większe) stwierdzono bradykardię, zwolnienie przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i obniżenie ciśnienia tętniczego. Obserwowano również przerost dziąseł, ustępujący po odstawieniu werapamilu.

Działanie teratogenne

Podawanie werapamilu samicom królików w dawce 5 mg/kg mc. i 15 mg/kg mc. oraz samicom szczurów w dawce od 15 mg/kg mc. do 60 mg/kg mc. nie wykazało działania teratogenne. Embriotoksyczne działanie obserwowano jedynie po zastosowaniu dawek toksycznych, tzn. większych niż 60 mg/kg mc. (większy współczynnik resorpcji płodów w porównaniu z kontrolą). Badania wpływu na rozród wykonano u królików i szczurów, którym podawano doustnie dawki werapamilu odpowiednio do 1,5 razy (15 mg/kg/dobę) i 6 razy (60 mg/kg/dobę) większe od stosowanej doustnie dawki dobowej u ludzi. Badania te nie ujawniły dowodów na działanie teratogenne. U szczurów jednak ta wielokrotność dawki stosowanej u ludzi była letalna dla zarodka oraz opóźniła wzrost i rozwój płodu, prawdopodobnie z powodu działania niepożądanego u matek, wyrażającego się zmniejszeniem przyrostu ich masy ciała. Wykazano również, że taka dawka doustna powoduje niedociśnienie tętnicze u szczurów. Nie ma jednak odpowiednich i prawidłowo kontrolowanych badań u kobiet w ciąży.

Działanie genotoksyczne

Genotoksyczność werapamilu badano stosując następujące testy: test Ames, test aberracji chromosomalnej na ludzkich limfocytach *in vitro*, test indukcji siostrzanych chromatyd (z użyciem ludzkich limfocytów *in vitro*, na komórkach szpiku kostnego chińskiego chomika), test transformacji komórkowej na embrionalnych komórkach chomika syryjskiego. W żadnym z tych testów nie stwierdzono genotoksycznego działania werapamilu.

Działanie rakotwórcze

Podawanie szczurom werapamilu w dawce od 10 mg/kg mc. do 120 mg/kg mc. przez 24 miesiące nie wykazało potencjalnego działania rakotwórczego werapamilu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Isoptin 40

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna

Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian.

Skład otoczki:
Hypromeloza
Sodu laurylosiarczan
Makrogol 6000
Talk
Tytanu dwutlenek (E171).

Isoptin 80
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian.

Skład otoczki:
Hypromeloza
Sodu laurylosiarczan
Makrogol 6000
Talk
Tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Isoptin 40
40 szt.
50 szt.

Blister z folii Al/PWC w tekturowym pudełku.

Isoptin 80
40 szt. (4 blistry po 10 szt.)
50 szt. (5 blistrów po 10 szt.)

Blister z folii Al/PWC w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Isoptin 40
R/1004

Isoptin 80
R/1005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Isoptin 40
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.06.1992
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.12.2013

Isoptin 80
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.06.1992
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.12.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2018