

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Isosin RR 240 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de verapamil 240 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate filmate, de formă oblongă, de culoare verde deschis, cu linie mediană cu rol de divizare în doze egale pe ambele fețe și sigla firmei (două triunghiuri) pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul bolii coronariene (afecțiune caracterizată prin aport insuficient de oxigen către miocard), incluzând:

- angină pectorală cronică stabilă (angină de efort);
- angină pectorală instabilă:
 - angină agravată, angină de repaus, angină vasospastică (angina Prinzmetal);
 - angină precoce post-infarct la pacienții fără insuficiență cardiacă, în cazul în care beta-blocantele adrenergice sunt contraindicate.

Prevenția tulburărilor de ritm cardiac cum sunt tahicardie paroxistică supraventriculară, fibrilație atrială/ flutter atrial cu conducere atrio-ventriculară rapidă (cu excepția sindromului Wolff-Parkinson-White).

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza de clorhidrat de verapamil trebuie ajustată individual în funcție de severitatea afecțiunii. Experiența clinică de lungă durată demonstrează că doza medie zilnică pentru toate indicațiile este cuprinsă în intervalul de dozaj 240 mg - 360 mg.

Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 480 mg în cazul tratamentului de lungă durată; în cazul tratamentului de scurtă durată se poate administra o doză mai mare.

Tratamentul cu verapamil nu trebuie întrerupt brusc. Se recomandă scăderea treptată a dozei.

Pentru pacienții care necesită doze mai mari (de la 240 mg până la 480 mg clorhidrat de verapamil pe zi), trebuie administrate alte formulări cu concentrații adecvate ale substanței active.

Adulți

Boală coronariană, tahicardie paroxistică supraventriculară, fibrilație atrială și flutter atrial

Doza recomandată este de 240-480 mg clorhidrat de verapamil, administrată în 1-2 prize.

Hipertensiune arterială

Doza recomandată este de 240-480 mg clorhidrat de verapamil, administrată în 1-2 prize.

Grupe speciale de pacienți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea administrării verapamilului comprimate cu eliberare prelungită la copii și adolescenți.

Insuficiență renală

Datele disponibile în prezent sunt detaliate la pct. 4.4.

La pacienții cu insuficiență renală, clorhidratul de verapamil trebuie administrat cu prudență, sub monitorizare atentă.

Insuficiență hepatică

În funcție de severitatea afectării hepatice, metabolizarea clorhidratului de verapamil este întârziată, ceea ce determină intensificarea efectelor acestuia. De aceea, la acest grup de pacienți doza trebuie ajustată și tratamentul trebuie inițiat cu doza minimă eficace (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Comprimatele filmate vor fi înghițite întregi, cu lichid, preferabil în timpul mesei sau imediat după masă. Comprimatele filmate nu trebuie supte sau mestecate.

4.3 Contraindicații

Verapamilul este contraindicat în:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- șoc cardiogen;
- bloc AV de grad II și III, cu excepția pacienților cu pacemaker artificial funcțional;
- boala nodului sinusal, cu excepția pacienților cu pacemaker artificial funcțional;
- insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută sub 35%, și/sau presiune capilară pulmonară blocată la mai mult de 20 mm Hg (cu excepția cazului în care apare secundar la o tahicardie supraventriculară care cedează la terapia cu verapamil);
- fibrilație atrială/ flutter atrial în prezența unei căi accesorii (de exemplu, asociate cu sindrom Wolff-Parkinson-White sau sindrom Lown-Ganong-Levine). Acești pacienți prezintă riscul de dezvoltare a tahiaritmie ventriculare inclusiv fibrilație ventriculară la administrare de clorhidrat de verapamil;
- asocierea cu ivabradină (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infarct miocardic acut

Se recomandă utilizarea cu precauție a clorhidratului de verapamil la pacienți cu infarct miocardic acut complicat cu bradicardie, hipotensiune arterială marcată sau disfuncție ventriculară stângă.

Se recomandă administrarea cu prudență în următoarele cazuri:

Bloc cardiac/bloc atrio-ventricular (AV) gradul I/bradicardie/asistolie

Clorhidratul de verapamil afectează activitatea nodulului sinoatrial (SA) și a celui atrio-ventricular (AV) și prelungeste timpul de conducere atrio-ventricular. Se recomandă utilizarea cu precauție

deoarece dezvoltarea unui bloc AV gradul II sau III (contraindicație) sau a unui bloc de ramură unifascicular, bifascicular sau trifascicular necesită discontinuarea dozelor ulterioare de clorhidrat de verapamil și, la nevoie, instituirea unei terapii adecvate.

Clorhidratul de verapamil afectează nodurile AV și AS și rareori poate produce bloc AV gradul II sau III, bradicardie, și, în cazuri extreme, asistolă. Acest efect este mult mai probabil să apară la pacienții cu sindrom de nod sinusal (boală nodală SA), cu frecvență mai mare la pacienții în vârstă.

Atiaritmice, beta-blocante

Potențarea reciprocă a efectelor cardiovasculare (bloc AV de grad superior, grad mai mare de scădere a ritmului cardiac, inducerea insuficienței cardiace și a hipotensiunii arteriale). Bradicardie asimptomatică (36 bătăi/minut) cu pacemaker atrial a fost observată la un pacient cărui i s-au administrat concomitent picături oftalmice cu timolol (un blocant beta-adrenergic) și clorhidrat de verapamil.

Digoxin

Dacă verapamil este administrat concomitent cu digoxin, doza de digoxin trebuie redusă. „Vezi secțiunea „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune”.

Insuficiență cardiacă

Insuficiența cardiacă la pacienți cu fracția de ejeecție mai mare de 35%, trebuie compensată înaintea inițierii tratamentului cu verapamil și trebuie tratată adecvat pe perioada tratamentului cu verapamil.

Inhibitorii de HMG-CoA reductază („statine”) – A se vedea secțiunea „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune”.

Boli care afectează transmiterea neuromusculară

Clorhidratul de verapamil trebuie folosit cu prudență la pacienții la care transmiterea neuromusculară este afectată (miastenia gravis, sindrom Lambert-Eaton, distrofia musculară progresivă Duchenne).

Altele

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Deși s-a demonstrat în studii comparative solide, efectuate la pacienți în stadii terminale de insuficiență renală, că insuficiența renală nu influențează farmacocinetica clorhidratului de verapamil la pacienți în stadii terminale de insuficiență renală, mai multe cazuri raportate sugerează că verapamil trebuie utilizat cu prudență, sub monitorizare atentă, la pacienții cu funcție renală alterată.

Clorhidratul de verapamil nu se elimină prin dializă.

Insuficiență hepatică

Se recomandă utilizarea cu prudență la pacienți cu funcție hepatică sever alterată (vezi, de asemenea, secțiunea „Doze și mod de administrare” în insuficiența hepatică).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile metabolice efectuate *in vitro*, au demonstrat că verapamilul este metabolizat prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C18. S-a demonstrat că verapamilul este un inhibitor al enzimelor CYP3A4 și a glicoproteinei P (P-gp).

Au fost raportate interacțiuni clinice semnificative cu inhibitori ai CYP3A4 determinând creșterea concentrațiilor plasmatice ale clorhidratului de verapamil, în timp inductorii CYP3A4 au

determinat scăderea concentrațiilor plasmatice ale clorhidratului de verapamil, de aceea, pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește interacțiunile medicamentoase.

Următorul tabel prezintă o listă de interacțiuni medicamentoase posibile pe baza proprietăților farmacocinetice:

Interacțiuni potențiale asociate administrării verapamilului

Medicamente administrate în asociere	Posibile efecte ale altor medicamente asupra verapamilului și efecte ale verapamilului asupra altor medicamente	Comentarii
Alfa blocante		
Prazosin	Crește C_{max} al prazosinului (cu aproximativ 40%) fără efect asupra timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare	Efect hipotensiv suplimentar
Terazosin	Crește ASC (cu aproximativ 24%) și C_{max} (cu aproximativ 25%)	
Antiarritmice		
Flecainidă	Efect minim asupra clearance-ului plasmatic al flecainidei (cu aproximativ 10%); clearance-ul plasmatic al verapamilului nu este influențat	Vezi pct. 4.4 Hipotensiune arterială. La pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă poate să apară edem pulmonar.
Chinidină	Scade clearance-ul chinidinei (cu aproximativ 35%).	
Antihipertensive, diuretice, vasodilatatoare		
	Potențarea efectului hipotensiv	
Antiaستmatice		
Teofilină	Scade clearance-ul teofilinei (aproximativ 20%)	La fumători clearance-ul a fost redus într-o proporție mai mică (cu aproximativ 11%).
Anticonvulsivante		
Carbamazepină	Crește ASC al carbamazepinei (cu aproximativ 46%) în cazul pacienților epileptici, parțial refractari la tratament.	Cresc concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei; aceasta poate să determine apariția reacțiilor adverse ale carbamazepinei, cum sunt: diplopie, cefalee, ataxie și amețeli
Fenitoină	Scade concentrațiile plasmatice ale verapamil	
Antidepresive		
Imipramină	Crește ASC a imipraminei (cu aproximativ 15%)	Nici un efect asupra concentrațiilor plasmatice ale metaboliților activi, desipraminei
Antidiabetice orale		
Gliburidă	Crește ASC (cu aproximativ 26%) și C_{max} (cu aproximativ 28%)	

Antigutoase		
Colchicină	Crește ASC al colchicinei (de aproximativ 2 ori) și C_{max} (de aproximativ 1,3 ori)	Reduceți doza de colchicină (vezi prospectul colchicinei)
Antibiotice		
Eritromicină	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale verapamilului	
Rifampicină	Scade ASC (cu aproximativ 97%), C_{max} (cu aproximativ 94%) și biodisponibilitatea orală (cu aproximativ 92%) a verapamilului	Efectul hipotensiv poate fi redus
Telitromicină	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale verapamilului	
Claritromicină	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale verapamilului	
Antineoplazice		
Doxorubicină	Crește ASC (cu aproximativ 104%) și C_{max} (cu aproximativ 61%) al doxorubicinei după administrarea orală de verapamil	La pacienții cu carcinom pulmonar cu celule mici
Barbiturice		
Fenobarbital	Crește clearance-ul plasmatic al verapamilului de aproximativ 5 ori	
Benzodiazepine și alte anxiolitice		
Buspironă	Crește ASC și C_{max} al buspironei de aproximativ 3, respectiv 4 ori.	
Midazolam	Crește ASC și C_{max} al midazolamului de aproximativ 3 ori, respectiv 2 ori.	
Betablocante		
Metoprolol	La pacienții cu angină pectorală crește ASC și C_{max} al metoprololului, cu aproximativ 32,5%, respectiv 41%	Vezi pct. 4.4.
Propranolol	La pacienții cu angină pectorală crește ASC și C_{max} al metoprololului, cu aproximativ 65%, respectiv 94%	
Antiaritmice, beta-blocante	Crește ASC (cu aproximativ 24%)	Accentuarea reciprocă a efectelor cardiovasculare (agravarea blocului AV, accentuarea scăderii frecvenței cardiace, apariția insuficienței cardiace, agravarea hipotensiunii arteriale
Blocante neuromusculare		
	Efectele blocantelor neuromusculare pot fi amplificate.	
Glicozide cardiotonice		
Digoxină	Scade clearance-ul total al digoxinei (cu aproximativ 27%) și clearance-ul extrarenal al digoxinei (cu aproximativ 29%). La subiecții sănătoși: crește C_{max} cu aproximativ 44%, crește concentrația la 12 ore (cu aproximativ 53%), crește concentrația plasmatică la starea de	Se recomandă reducerea dozei de digoxină. De asemenea, vezi pct. 4.4

	echilibru cu aproximativ 44%, crește ASC a digitoxinei (cu aproximativ 50%).	
Blocantele H₂-histaminergice		
Cimetidină	Creșterea ASC pentru izomerul R cu aproximativ 25% și cu aproximativ 40% pentru izomerul S, respectiv scăderea clearance-ului pentru R-verapamil și S-verapamil.	Cimetidina reduce clearanceul verapamilului la administrarea intravenoasă a verapamilului.
Imunomodulatoare/Imunosupresoare		
Ciclosporină	Crește ASC a ciclosporinei, crește concentrația plasmatică la starea de echilibru, C _{max} cu aproximativ 45%.	
Everolimus	Everolimus: crește ASC (de aproximativ 3,5 ori) și crește C _{max} (de aproximativ 2,3 ori) Verapamil: crește concentrația minimă măsurată înainte de administrarea următoarei doze (de aproximativ 2,3 ori)	Pot fi necesare determinări ale concentrației și ajustări ale dozelor pentru everolimus.
Sirolimus	Crește ASC pentru sirolimus (de aproximativ 2,2 ori). Crește ASC pentru S-verapamil (de aproximativ 1,5 ori).	Pot fi necesare determinări ale concentrației și ajustări ale dozelor pentru sirolimus.
Tacrolimus	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatică ale tacrolimus.	
Hipolipemiente (inhibitori de HMG-CoA reductază)		
Atorvastatină	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatică ale atorvastatinei. Crește ASC a verapamilului cu aproximativ 43%.	
Lovastatină	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatică ale lovastatinei. Crește ASC pentru verapamil (cu aproximativ 63%) și C _{max} (cu aproximativ 32%).	
Simvastatină	Creșterea ASC și C _{max} ale simvastatinei de aproximativ 2,6 ori, respectiv 4,6 ori.	
Antagoniști ai serotoninei		
Almotriptan	Creșterea ASC și C _{max} ale almotriptanului cu aproximativ 20%, respectiv 24%.	
Uricozurice		
Sulfpirazonă	Crește de 3 ori clearance-ul verapamilului, scade biodisponibilitatea cu aproximativ 60%.	Efectul hipotensor al verapamilului poate fi redus.
Anticoagulante		
Dabigatran	Atunci când verapamilul cu administrare orală a fost utilizat concomitent cu dabigatranul etexilat (150 mg), un substrat al glicoproteinei P, valorile C _{max} și ASC pentru dabigatran au crescut, dar amploarea acestei variații diferă în funcție de momentul administrării și formularea de verapamil.	Se recomandă monitorizarea în cazul administrării verapamilului în asocieră cu dabigatran etexilat și mai ales în cazul apariției sângerărilor, în special la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

	Administrarea concomitentă a 240 mg verapamil formularea cu eliberare prelungită cu dabigatran etexilat a avut rezultat creșterea expunerii la dabigatran (creșterea C_{max} a dabigatranului până la 90% și ASC până la 70%).	
Alte terapii cardiace		
Ivabradină	Este contraindicată administrarea verapamilului în asociere cu ivabradina, datorită efectului de reducere suplimentară a frecvenței cardiace datorat verapamilului.	vezi pct. 4.3
Stabilizatoare ale dispoziției		
Litiu	Crește neurotoxicitatea litiului	
Altele		
Suc de grapefruit	Creșterea ASC pentru R-verapamil cu aproximativ 49% și cu aproximativ 37% pentru S-verapamil, respectiv creșterea C_{max} pentru R-verapamil (75%) și pentru S-verapamil (51%). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și clearance-ul renal nu se modifică.	Timpul de înjumătățire la eliminare și clearanceul renal nu sunt afectate. Prin urmare, sucul de grapefruit nu trebuie consumat concomitent cu verapamil.
Preparate vegetale conținând sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)		
	Scăderea ASC pentru medicamentul de referință cu aproximativ 78% și cu aproximativ 80% pentru medicamentul de studiu, respectiv scăderea C_{max} .	

Alte interacțiuni medicamentoase și informații suplimentare despre interacțiunile medicamentoase.

Agenți antivirali HIV

Datorită potențialului inhibitor al metabolizării unora dintre medicamentele antiretrovirale utilizate în infecția HIV, cum este ritonavirul, concentrațiile plasmatice ale verapamilului pot să crească. Se recomandă administrarea cu prudență sau scăderea dozei de verapamil.

Litiu

La administrarea concomitentă a clorhidratului de verapamil cu litiu a fost raportată sensibilitate crescută la efectele litiului (neurotoxicitate) fie cu nicio modificare, fie cu o creștere a nivelelor serice ale litiului. Cu toate acestea, adăugarea în schema de tratament clorhidratului de verapamil la pacienții aflați în tratament stabil cu litiu, administrat oral, a avut ca rezultat scăderea nivelului seric al litiului. Pacienții care primesc concomitent ambele medicamente trebuie monitorizați cu atenție.

Blocante neuromusculare

Datele clinice și studiile pe animale sugerează că clorhidratul de verapamil poate potența activitatea blocantelor neuromusculare (curarizante și depolarizante). Poate fi necesară scăderea dozei de clorhidrat de verapamil și/sau doza blocantelor neuromusculare atunci când produsele medicamentoase sunt administrate concomitent.

Acid acetilsalicilic

Tendință crescută la sângerare.

Etanol (alcool etilic)

Creșterea concentrațiilor plasmatice ale alcoolului etilic.

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei ("Statine")

Tratamentul cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu simvastatină, atorvastatină/lovastatină) la pacienții cărora li se administrează verapamil trebuie început cu doza minimă eficace și crescut treptat. Trebuie luată în considerare o scădere a dozei de statină și o reajustare în funcție de concentrațiile plasmatice ale colesterolului, dacă tratamentul cu verapamil este adăugat pacienților cărora li se administrează deja inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu simvastatină, atorvastatină sau lovastatină).

Nu există date clinice directe *in vivo* de interacțiune cu atorvastatină și verapamil, cu toate acestea, există o mare probabilitate ca verapamilul să influențeze proprietățile farmacocinetice ale atorvastatinei și în aceeași măsură ale simvastatinei și lovastatinei.

Trebuie luate măsuri de precauție la administrarea concomitentă a atorvastatinei cu verapamil.

Fluvastatina, pravastatina și rosuvastatina nu sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4 și este puțin probabilă interacțiunea acestora cu verapamilul.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice adecvate și bine controlate privind utilizarea verapamilului la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte sau toxicitate asupra funcției de reproducere. Deoarece studiile de reproducere la animale nu sunt întotdeauna predictibile la oameni, acest medicament trebuie folosit în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar (vezi secțiunea Date de siguranță preclinice).

Alăptarea

Verapamil traversează bariera fetoplacentară și poate fi detectat în sângele din vena ombilicală la naștere.

Clorhidratul de verapamil/metaboliții se excretă în laptele matern. Date limitate obținute în urma administrării pe cale orală la femeile care alăptează, arată că doza transferată la copil este scăzută (0,1-1% din doza orală administrată mamei) și că utilizarea verapamilului poate fi compatibilă cu alăptarea.

Un risc pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus. Din cauza potențialului de apariție al reacțiilor adverse la sugari, verapamil trebuie folosit în timpul alăptării doar dacă este esențial pentru mamă. Sunt dovezi care indică faptul că verapamilul crește secreția de prolactină și poate determina creșterea galactoreei în cazuri izolate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În funcție de răspunsul individual la tratament, clorhidratul de verapamil poate influența capacitatea de reacție până la afectarea capacității de a conduce vehicule, de a folosi utilaje și de a lucra în condiții riscante.

Această situație apare în special la inițierea tratamentului, la creșterea dozei, în cazul trecerii de la alt tratament la tratamentul cu verapamil sau în cazul asocierii cu alcool etilic. Verapamilul poate crește concentrația alcoolului etilic în sânge și poate întârzia eliminarea lui. Prin urmare, efectele alcoolului etilic pot fi exagerate consumat concomitent cu verapamil.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate au fost clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefalee, amețeli, tulburări gastro-intestinale: greață, constipație și dureri abdominale precum și bradicardie, tahicardie, palpitații, hipotensiune arterială, înroșirea feței, edeme periferice și oboseală.

Reacțiile adverse raportate din studiile clinice cu verapamil și din activitățile de supraveghere după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă
Tulburări metabolice și de nutriție	Necunoscută	Hiperkaliemie
Tulburări ale sistemului imunitar	Necunoscută	Reacții de hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente Frecvente Rare Rare Necunoscută	Cefalee Amețeli Parestezie Tremor Tulburări extrapiramidale, paralizie (tetrapareză) ₁ , convulsii
Tulburări metabolice și de nutriție	Necunoscută	Hiperpotasemie
Tulburări psihice	Rare	Somnolență
Tulburări acustice și vestibulare	Necunoscută Rare	Vertij Tinitus
Tulburări cardiace	Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Necunoscută Necunoscută Necunoscută Necunoscută Necunoscută Necunoscută	Bradicardie Palpitații Tahicardie Bloc AV grad I, II, III Bradicardie sinusală Stop cardiac Bloc sinusal Asistole Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Frecvente Frecvente	Hipotensiune arterială Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Necunoscută Necunoscută	Bronhospasm Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Rare Necunoscută Necunoscută Necunoscută	Greață Constipație Durere abdominală Vărsături Disconfort abdominal Ileus Hiperplazie gingivală

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare Necunoscută Necunoscută Necunoscută Necunoscută Necunoscută Necunoscută Necunoscută Necunoscută Necunoscută	Hiperhidroză Angioedem Sindrom Stevens-Johnson Eritem polimorf Eritem tranzitor maculopapular Urticarie Purpură Prurit Alopecie
Afecțiuni urinare și renale	Necunoscută	Insuficiență renală
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Necunoscută Necunoscută Necunoscută	Slăbiciune musculară Mialgii Artralгии
Tulburări ale funcției renale și urinare	Necunoscută	Insuficiență renală
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	Necunoscută Necunoscută Necunoscută	Disfuncție erectilă Ginecomastie Galactoree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecventă Mai puțin frecventă	Edem periferic Fatigabilitate
Investigații diagnostice	Necunoscută	Creșterea concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice Creșterea concentrației serice a prolactinei

1 A fost raportat un singur caz de paralizie (tetrapareză) după punerea pe piață asociat administrării concomitente de verapamil cu colchicină. Acest lucru poate fi cauzat de colchicina care a traversat bariera hemato-encefalică, datorită inhibării CYP3A4 și P-gp de către verapamil. Vezi pct. 4.5.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Hipotensiune arterială, bradicardie până la bloc AV de grad înalt și bloc sinoatrial, hiperglicemie, stupoare și acidoză metabolică.

Ca urmare a supradozajului s-au înregistrat decese.

Tratament

Tratamentul în cazul supradozajului cu clorhidrat de verapamil trebuie să fie în principal de susținere și individualizat. Astfel, administrarea parenterală de calciu, stimularea beta adrenergică și lavajul gastro-intestinal au fost utilizate în tratamentul supradozajului cu verapamil. Reacțiile hipotensive cu importanță clinică sau blocul AV grad ridicat trebuie tratate cu agenți vasopresori, respectiv stimulare cardiacă. Asistola trebuie tratată prin măsuri obișnuite incluzând stimulare beta adrenergică (de exemplu, clorhidrat de isoproterenol), alți agenți vasopresori sau resuscitare cardiopulmonară.

Pacienții trebuie supravegheați și spitalizați timp de până la 48 ore din cauza posibilității absorbției prelungite în cazul formulărilor cu eliberare lentă.

Clorhidrat de verapamil nu poate fi eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: blocante selective ale canalelor de calciu, blocante de calciu cu efecte cardiace directe, fenilalchilamine, codul ATC C08D A01

Clorhidratul de verapamil este o pulbere de culoare albă sau aproape albă, cristalină. Este practic lipsită de miros și are gust amar. Este solubil în apă, ușor solubil în cloroform, puțin solubil în alcool, practic insolubil în eter.

Denumirea chimică a clorhidratului de verapamil este benzenacetoneitril, α -[3 - [2- (3,4 - dimetoxifenil) etil] metilamino] propil] -3,4-dimetoxi- α -(1-metiletil) clorhidrat.

Are o greutate moleculară de 491,07 și formula moleculară este $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Verapamil inhibă influxul ionilor de calciu (și posibil ionilor de sodiu) prin canalele lente în celulele miocardice conductile și contractile și în celulele musculare vasculare netede. Efectul antiaritmie al verapamil pare să fie urmarea acțiunii asupra canalelor lente din celulele sistemului cardiac conductil.

Activitatea electrică prin nodurile sinoatrial și atrioventricular, depinde într-o proporție semnificativă de influxul de calciu din canalele lente. Prin inhibarea acestui influx, verapamilul încetinește conducerea AV și prelungeste perioada refractară efectivă din nodul AV în raport cu rata fiziologică a acestuia. Acest efect conduce la o reducere a frecvenței ventriculare la pacienții cu flutter atrial și/ sau fibrilație atrială și la un răspuns ventricular rapid. Prin întreruperea reintrării în nodul AV, verapamil poate restabili ritmul sinus normal la pacienții cu tahicardii paroxistice supraventriculare, incluzând sindromul Wolff-Parkinson-White (W-P-W). Verapamil nu are efect asupra conducerii prin căi accesorii.

Siguranță și eficacitate clinică

Verapamilul nu alterează potențialul de acțiune atrial normal sau timpul de conducere intraventriculară, dar deprimă amplitudinea, viteza de depolarizare și conducerea în fibrele atriale deprimare.

În cordul de iepure izolat, concentrația de verapamil care afectează semnificativ fibrele nodale SA sau fibrele din regiunea superioară și de mijloc a nodului AV are efect minim asupra fibrelor din nodul AV inferior (regiunea NH) și nu are efect asupra potențialului de acțiune atrial sau al fascicului His.

Verapamilul nu induce spasm arterial periferic și nici nu modifică nivelul total de calciu seric.

Verapamilul reduce postsarcina și contractilitatea miocardică. La majoritatea pacienților, incluzând pacienții cu boală cardiacă organică, acțiunea inotrop negativă a verapamilului este contracarată prin reducerea postsarcinii cu indicele cardiac neredus în cele mai multe cazuri. Totuși, la pacienții cu disfuncție cardiacă severă moderată până la severă (presiune pulmonară stabilă mai mare de 20 mm Hg, fracția de ejeție mai mică de 30%), este posibil să apară agravarea acută a insuficienței cardiace. Efectele terapeutice cu potențial maxim apar la un interval de 3-5 minute după administrarea verapamilului injectabil, în bolus.

Clorhidratul de verapamil blochează influxul trans-membranar de ioni de calciu în celulele miocardice și ale musculaturii netede a vaselor. El diminuează cererea miocardică de oxigen prin

intervenția directă în procesele metabolice care consumă energie din miocard și indirect, prin reducerea încărcării cardiace.

Efectul de blocare al canalelor de calciu în musculatura netedă a arterelor coronariene crește irigarea miocardului, chiar și în ariile de post-stenoză și ameliorează spasmul coronarian.

Acțiunea antihipertensivă a verapamilului se bazează pe scăderea rezistenței vasculare periferice, fără tahicardie reflexă. Valorile normale ale tensiunii arteriale sunt semnificativ afectate.

Clorhidratul de verapamil are efect antiaritmie marcat, în special în aritmiile supraventriculare. El întârzie conducerea în nodul atrioventricular. Rezultatul, în funcție de tipul de aritmie, este restabilirea ritmului cardiac sinusal și/sau normalizarea frecvenței ventriculare. Frecvența normală a contracțiilor cardiace nu este afectată sau este ușor scăzută.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Clorhidratul de verapamil este un amestec racemic constând în părți egale de enantiomer R și enantiomer S. Verapamil este metabolizat extensiv. Norverapamilul este unul dintre cei 12 metaboliți identificați în urină, are 10% până la 20% din activitatea farmacologică a verapamilului și reprezintă 6% din medicamentul eliminat. Concentrațiile plasmatice la echilibru ale norverapamilului și verapamilului sunt similare. Starea de echilibru este atinsă după 3-4 zile, în cazul administrării unei doze pe zi.

Absorbție

Mai mult de 90% din verapamil este absorbit rapid din intestinul subțire după administrare orală. Biodisponibilitatea sistemică medie a compusului nemodificat după o singură doză de verapamil cu eliberare imediată este de 22%, iar cea a verapamil cu eliberare prelungită este de aproximativ 33%, datorită unui metabolism extensiv la primul pasaj hepatic. Biodisponibilitatea este de aproximativ 2 ori mai mare la administrarea repetată. Nivelurile plasmatice maxime ale verapamilului sunt atinse în 1-2 ore după administrarea formulării cu eliberare imediată și în 4-5 ore după administrare formulării cu eliberare întârziată. Concentrația plasmatică maximă a norverapamilului este atinsă după aproximativ 1 oră și respectiv 5 ore de la administrarea formulării cu eliberare imediată și respectiv a celei cu eliberare întârziată. Prezența alimentelor nu are nici un efect asupra biodisponibilității verapamilului.

Distribuție

Verapamilul este larg distribuit în țesuturi, volumul de distribuție variind între 1,8 – 6,8 l/kg la subiecții sănătoși. Legarea verapamilului de proteinele plasmatice este de aproximativ 90%.

Metabolizare

Verapamilul este extensiv metabolizat. Studiile metabolice *in vitro* indică faptul că verapamilul este metabolizat de către citocromul P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C18. La subiecții sănătoși, clorhidratul de verapamil administrat oral este supus unui metabolism hepatic extensiv, fiind identificați 12 metaboliți, majoritatea fiind prezenți doar în urme. Metaboliții majori identificați sunt diferiți N- sau O- derivați dezalchilați. Dintre acești metaboliți, doar norverapamilul are un efect farmacologic apreciabil (aproximativ 20% din cel al compusului-părinte), observat pe un studiu pe câini.

Eliminare

Dupa administrarea perfuziei intravenoase, verapamilul este eliminat bi-exponențial, cu o fază de distribuție devreme rapidă (timp de înjumătățire de aproximativ 4 minute) și o fază de eliminare terminală mai lentă (timp de înjumătățire de 2 – 5 ore).

Dupa administrarea orală, timpul de înjumătățire la eliminare este de 3 – 7 ore.

Aproximativ 50% din doza administrată este eliminată renal în 24 ore, 70% în 5 zile. Până la 16% din doză este excretată prin fecale. Aproximativ 3- 4% din doza excretată renal este eliminată sub formă de medicament nemodificat. Clearance-ul total al verapamilului este aproape la fel de mare ca și fluxul sanguin hepatic, aproximativ 11/h/kg (interval: 0,7 – 1,3 l/h/kg).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: vârsta poate afecta farmacocinetica verapamilului la pacienții hipertensivi. Timpul de înjumătățire la eliminare poate fi prelungit la vârstnici. S-a demonstrat ca efectul antihipertensiv al verapamilului nu este dependent de vârstă.

Insuficiență renală: funcția renală alterată nu are nici un efect asupra farmacocineticii verapamilului, după cum s-a arătat în studiile comparative la pacienții cu insuficiență renală în stadiu final și subiecții cu rinichi sănătoși. Verapamilul și norverapamilul nu sunt eliminate semnificativ prin hemodializă.

Insuficiență hepatică: timpul de înjumătățire al verapamilului este prelungit la pacienții cu funcție hepatică alterată, datorită clearance-ului oral mai mic și datorită unui volum de distribuție mai mare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Au fost efectuate studii de reproducere la iepuri și șobolani, cu doze orale de verapamil de până la 1,5 (15 mg/kg și zi) și respectiv de până la 6 ori mai mari (60 mg/kg și zi) decât doza orală zilnică administrată la om și nu s-au evidențiat efecte teratogene. Totuși, la șobolani, administrarea de doze umane multiple a avut efect embriocid și de retardare a creșterii și dezvoltării fetale, ca urmare a reacțiilor adverse materne, ce au avut ca efect reducerea creșterii în greutate a femelei gestante. S-a demonstrat că această doză orală cauzează hipotensiune la șobolani. Nu sunt disponibile date clinice din studii adecvate și bine controlate la femei gravide.

Toxicitate după doză unică (toxicitate acută)

Testarea toxicității după doză unică a clorhidratului de verapamil a fost efectuată la diferite specii de animale.

Toxicitatea medie după doză unică (DL₅₀ în mg/kg) a fost:

	i.v.	i.p.	s.c.	p.o
Șobolan	16	67	107	114
Șoarece	8	68	68	163
Porc de Guineea	-	-	-	140

DL₅₀ (doza letală 50) în sens convențional este doza calculată pentru a determina moartea a 50% din animalele expuse.

Toxicitate după doze repetate (toxicitate subcronică și cronică)

Au fost efectuate studii de toxicitate subcronică și cronică pe șobolan și câine. La doze mari (≥ 30 mg/kg), clorhidrat de verapamil a determinat modificări lenticulare și/sau leziuni ale liniilor de sutură și cataractă la câinii de vânătoare. Aceste modificări nu au fost observate la nici o altă specie de animale. Nu s-au raportat până în prezent cazuri de cataractă la om având ca etiologie administrarea clorhidratului de verapamil.

Mutagenicitate și carcinogeneză

Studiile *in vitro* și *in vivo* nu au evidențiat nici o dovadă privind potențialul mutagen al clorhidratului de verapamil.

Un studiu pe termen lung efectuat la șobolan nu a evidențiat nici o dovadă a potențialului carcinogen al clorhidratului de verapamil.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Alginat de sodiu
Povidonă K 30
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză tip 2910 3mPas
Macrogol 400
Macrogol 6000
Talc
Dioxid de titan (E 171)
Galben de chinolină (E 104) și Indigo carmin (E 132)
Ceară montan glicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIATRIS HEALTHCARE LIMITED
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9522/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai, 2022