

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Isocor 2,5 mg/ml injekční/infuzní roztok

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

1ml roztoku obsahuje 2,5 mg verapamil-hydrochloridu.

Každá ampulka o objemu 2 ml obsahuje 5 mg verapamil-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok.

Přípravek Isocor injekční roztok je bezbarvý roztok.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Verapamil-hydrochlorid je indikován u dospělých, novorozenců, kojenců, dětí a dospívajících k léčbě tachykardií, jako je paroxysmální supraventrikulární tachykardie, fibrilace/flutter síní s tachyarytmií (s výjimkou WPW syndromu nebo LGL syndromu, viz bod 4.3 - Kontraindikace), supraventrikulární extrasystoly, ventrikulární extrasystoly, pokud jsou způsobeny ischemií myokardu.

Těžká angina pectoris rezistentní na perorální léčbu.

Těžká hypertenze a hypertenzní krize.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### Dávkování

##### *Dospělí*

Počáteční dávka 5mg se podává pomalu intravenózně po dobu 2 minut při nepřetržitém sledování pacienta, pokud možno pod trvalou kontrolou EKG a měření krevního tlaku.

Opakovaná dávka: v případě potřeby (např. paroxysmální tachykardie) lze podat dalších 5 mg 5–10 minut po počáteční dávce.

##### *Pediatrická populace*

Při podání u pediatrických pacientů musí být vždy nepřetržitě kontrolováno EKG.

Novorozenci: 0,75–1 mg (= 0,3–0,4 ml).

Kojenci: 0,75–2 mg (= 0,3–0,8 ml).

Pokud se objeví jakékoli známky srdečního selhání vyvolaného tachykardií (energetické vyčerpání myokardu), je před intravenózním podáním přípravku Isocor nutná digitalizace.

Děti ve věku 1–5 let: 2–3 mg (= 0,8–1,2 ml),

Děti ve věku 6–14 let: 2,5–5 mg (= 1–2 ml).

Injekce se má podávat pouze do nástupu účinku.

V případě, že není žádná odpověď na léčbu, je možné podání dávky za 30 minut po počáteční dávce zopakovat. Často se stavy upraví při podání nízkých dávek. Injekční podání verapamilu musí být přerušeno při dosažení požadovaného účinku.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### *Starší pacienti*

Dávka se má podávat po dobu 3 minut namísto 2 minut, aby se minimalizovalo riziko nežádoucích účinků.

##### *Intravenózní infuze při hypertenzní krizi:*

Léčba je zahájena dávkou 0,05–0,1 mg/kg/hodinu, a pokud je účinek nedostatečný, dávka se zvyšuje v 30–60minutových intervalech, dokud se nedosáhne dvojnásobné nebo vyšší dávky.

Průměrná celková dávka je až 1,5 mg/kg/den.

##### *Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin*

U pacientů s významně porušenou funkcí jater a ledvin se účinek jednorázové dávky verapamilu nezesiluje, ale jeho působení může být prodlouženo.

*Při léčbě s beta-blokátory viz body 4.3 a 4.4.*

#### **Způsob podání**

##### **Pouze pro intravenózní podání.**

Verapamil-hydrochlorid musí být podáván jako pomalá intravenózní injekce po dobu minimálně 2 minut za kontinuálního monitorování EKG a krevního tlaku.

Parenterální léčivé přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost pevných částic a změnu barvy, vždy pokud to roztok a obal umožňují.

Verapamil-hydrochlorid je fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní po dobu nejméně 24 hodin při teplotě 25 °C, chráněn před světlem, ve většině běžně používaných parenterálních roztoků o velkém objemu.

Používejte pouze tehdy, pokud je roztok čirý a uzávěr lahvičky je neporušený.

Nepoužité množství roztoku musí být po odebrání zlikvidováno ihned, i když tvoří pouze část obsahu.

Z důvodů stability se tento přípravek nedoporučuje ředit injekčním roztokem laktátu sodného USP v polyvinylchloridových vacích.

Intravenózní verapamil-hydrochlorid se nesmí mísit s albuminem, amfotericinem B, hydralazin-hydrochloridem nebo trimethoprimem a sulfamethoxazolem.

Verapamil-hydrochlorid se vysráží v jakémkoli roztoku s pH vyšším než 6,0.

Verapamil se nemá používat s grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

#### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.;
- Kardiogenní šok;
- Syndrom nemocného sinu (bradykardie-tachykardie) (s výjimkou pacientů s funkčním kardiostimulátorem);
- AV blokáda II. nebo III. stupně (s výjimkou pacientů s funkčním kardiostimulátorem);
- Syndrom nemocného sinu (s výjimkou pacientů s kardiostimulátorem);
- Nekompenzované srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí pod 35 % a/nebo plicním tlakem v zaklínění nad 20 mm Hg (pokud není sekundární v důsledku supraventrikulární tachykardie reagující na léčbu verapamilem);

- Fibrilace/flutter síní při přítomnosti akcesorní dráhy (např. Wolff-Parkinson-White, Lown-Ganong-Levin). Tito pacienti jsou vystaveni riziku rozvoje ventrikulárních tachyarytmií, včetně fibrilace komor, pokud je podáván verapamil-hydrochlorid;
- Bradykardie pod 50 tepů za minutu;
- Hypotenze (systolický krevní tlak nižší než 90 mmHg);
- Současné intravenózní podávání beta-blokátorů (např. propranolol). Intravenózní verapamil-hydrochlorid a intravenózní beta-adrenergní blokátory se nesmí podávat v těsné časové návaznosti (během několika hodin), protože obě látky mohou mít tlumivý účinek na kontraktilitu myokardu a AV vedení;
- Ventrikulární tachykardie: Podávání intravenózního verapamil-hydrochloridu pacientům se širokokomplexovou komorovou tachykardií (QRS > 0,12 sekundy) může vést k významnému zhoršení hemodynamiky a fibrilaci komor. Správná diagnóza před léčbou a odlišení od širokokomplexové supraventrikulární tachykardie je v podmínkách urgentního příjmu nezbytná;
- Současné podání s ivabradinem (viz bod 4.5);
- Těhotenství (kromě život ohrožujících případů).

U pacientů s flutterem nebo fibrilací síní spolu s akcesorními převodními drahami v myokardu (např. WPW syndrom) může docházet ke zvýšenému převodu po těchto drahách a ke vzniku komorové tachykardie.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### **Akutní infarkt myokardu**

Používejte se zvýšenou opatrností při akutním infarktu myokardu komplikovaném bradykardií, výraznou hypotenzí nebo dysfunkcí levé komory.

##### **Srdeční blok/AV blok 1. stupně/bradykardie/asystolie**

Verapamil-hydrochlorid ovlivňuje AV a SA uzly a prodlužuje dobu AV převodu. Je třeba jej používat s opatrností, protože rozvoj AV bloku II. a III. stupně (kontraindikace) nebo unifascikulárního, bifascikulárního nebo trifascikulárního bloku Tawarových ramének vyžaduje vysazení verapamilu-hydrochloridu a zavedení vhodné terapie.

Verapamil-hydrochlorid ovlivňuje AV a SA uzly a vzácně může vést k AV bloku II. nebo III. stupně, bradykardii a v extrémním případě k asystolii. Pravděpodobnost výskytu je vyšší u pacientů se syndromem nemocného sinu (porucha SA uzlu), který je častější u starších pacientů.

U pacientů bez syndromu nemocného sinu je asystolie obvykle krátkodobá (několik sekund nebo méně) se spontánním návratem k AV nodálnímu nebo normálnímu sinusovému rytmu. Pokud k tomu nedojde rychle, je nutné okamžité zavedení patřičné terapie (viz bod 4.8).

Pacienti se srdečním selháním nebo pacienti s predispozicí k srdečnímu selhání musí být před zahájením léčby verapamilem adekvátně léčeni (např. digitalizováni), protože verapamil může zhoršit nebo urychlit rozvoj srdečního selhání.

Je třeba zvýšené opatrnosti při:

AV blokádě I. stupně, bradykardii < 50 tepů/min, hypotenzi < 90 mmHg, systolické a ventrikulární tachykardii (QRS komplex  $\geq$  0,12 s).

Pokud se objeví akutní kardiovaskulární nežádoucí účinky, postupujte jako při léčbě předávkování (viz bod 4.9).

##### **Antiarytmika, beta-blokátory**

Vzájemná potenciace kardiovaskulárních účinků (AV blok vyššího stupně, výraznější zpomalení srdečního rytmu, vyvolání srdečního selhání a potenciace hypotenze). U pacienta, který současně užíval oční kapky obsahující timolol (beta-adrenergní blokátor) a verapamil-hydrochlorid perorálně byla pozorována asymptomatická bradykardie (36 tepů/min) s putujícím síňovým zdrojem vzruchů.

### **Srdeční selhání**

Pacienti se srdečním selháním s ejekční frakcí vyšší než 35 % musí být před zahájením léčby verapamilem kompenzováni a po celou dobu adekvátně léčeni.

### **Hypotenze**

Intravenózní podání verapamil-hydrochloridu často vede k poklesu krevního tlaku pod výchozí hodnoty, což je obvykle přechodné a asymptomatické, ale může vést k závratím.

**Inhibitory HMG-CoA reduktázy („statiny“) – viz bod 4.5.**

### **Poruchy neuromuskulárního přenosu**

Verapamil-hydrochlorid má být používán se zvýšenou opatrností u pacientů s onemocnění spojenými s poruchou neuromuskulárního přenosu (myasthenia gravis, Lambert-Eatonův syndrom, pokročilá Duchennova svalová dystrofie).

U jednoho pacienta s progresivní svalovou dystrofií byla po podání verapamilu hlášena zástava dýchání

### **Kolchicin**

Existuje jedno postmarketingové hlášení paralýzy (tetraparézy) spojené s kombinovaným užíváním verapamilu a kolchicinu. To může být způsobeno průnikem kolchicinu hematoencefalickou bariérou v důsledku inhibice CYP3A4 a P-glykoproteinu verapamilem. Kombinované užívání verapamilu a kolchicinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### **Digoxin**

Pokud se verapamil podává současně s digoxinem, je třeba snížit dávku digoxinu (viz bod 4.5).

### **Antiarytmika**

#### ***Digitalis***

Intravenózní podání verapamil-hydrochloridu bylo sledováno při současném podávání s digitalisovými přípravky. Vzhledem k tomu, že oba léky zpomalují AV vedení, měli by být pacienti sledováni z hlediska AV blokády nebo nadměrné bradykardie.

#### ***Chinidin***

Intravenózní verapamil-hydrochlorid byl podán malému počtu pacientů užívajících perorální chinidin. Bylo hlášeno několik případů hypotenze u pacientů užívajících perorální chinidin, kterým byl podán intravenózně verapamil-hydrochlorid. Proto je při užívání této kombinace léčiv nutná zvýšená opatrnost.

#### ***Flekainid***

Studie na zdravých dobrovolnících ukázala, že současné podávání flekainidu a verapamil-hydrochloridu může mít aditivní účinky, snižovat kontraktilitu myokardu, prodlužovat AV vedení a prodlužovat repolarizaci.

#### ***Disopyramid***

Dokud nebudou k dispozici údaje o možných interakcích mezi verapamil-hydrochloridem a disopyramidem, disopyramid se nemá podávat 48 hodin před nebo 24 hodin po podání verapamil-hydrochloridu.

### **Beta-adrenergní blokátory**

Intravenózní verapamil-hydrochlorid byl podáván pacientům užívajícím perorální beta-blokátory. Vzhledem k tomu, že oba léky mohou snižovat kontraktilitu myokardu nebo AV vedení, je třeba zvážit možnost škodlivých interakcí. Současné podávání intravenózních beta-blokátorů a intravenózního verapamil-hydrochloridu vedlo k závažným nežádoucím účinkům (viz Kontraindikace), zejména u pacientů s těžkou kardiomyopatií, městnavým srdečním selháním nebo nedávným infarktem myokardu.

## Další zvláštní populace

### ***Pacienti s poruchou funkce ledvin***

Ačkoli spolehlivé srovnávací studie prokázaly, že porucha funkce ledvin nemá vliv na farmakokinetiku verapamilu u pacientů s terminálním selháním ledvin, několik kazuistik naznačuje, že má být verapamil u pacientů s poruchou funkce ledvin používán s opatrností a za pečlivého sledování. Verapamil nelze odstranit hemodialýzou.

### ***Pacienti s poruchou funkce jater***

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba používat s opatrností (viz také bod 4.2 – Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin).

U malé části pacientů léčených verapamil-hydrochloridem se vyskytly život ohrožující nežádoucí účinky, včetně zvýšené komorové frekvence (při flutteru /fibrilaci síní za přítomnosti dalšího bypassového traktu), výrazné hypotenze nebo extrémní bradykardie/asystolie).

### **Sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) ve 2ml ampulce, tj. v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Ve vzácných případech, například u pacientů s těžkou kardiomyopatií, městnavým srdečním selháním nebo nedávno prodělaným infarktem myokardu vedlo současné podání intravenózního verapamil-hydrochloridu a intravenózních beta-blokátorů nebo disopyramidu k výskytu závažných nežádoucích účinků.

Při současném podání verapamilu s antiadrenergními přípravky dochází k zesílení jejich antihypertenzního účinku.

Metabolické studie *in vitro* ukazují, že verapamil je metabolizován cytochromem P450 – CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18. Bylo prokázáno, že verapamil je inhibitorem enzymů CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp). Byly hlášeny klinicky významné interakce s inhibitory CYP3A4, které vedou ke zvýšení plazmatických koncentrací verapamilu, zatímco induktory CYP3A4 způsobily snížení plazmatických koncentrací verapamilu. Proto se tedy u pacientů mají sledovat možné lékové interakce.

Pokud je verapamil podáván současně s léčivem s kardiodepresivním účinkem a/nebo s inhibičními účinky na generování nebo vedení impulzů, např. beta-blokátory, antiarytmiky a inhalačními anestetiky, je třeba sledovat možné aditivní účinky (AV-blokáda, bradykardie, hypotenze, srdeční selhání).

Především verapamil nemá být podáván intravenózně, pokud pacient užívá beta-blokátory (s výjimkou případů intenzivní péče).

U pacientů užívajících antihypertenziva je třeba vzít v úvahu účinek přípravku Isocor na snížení krevního tlaku.

Následující tabulka uvádí seznam potenciálních interakcí verapamilu:

<b>Současně podávané léčivo</b>	<b>Potenciální účinek na verapamil nebo současně podávané léčivo</b>	<b>Komentář</b>
<b>Alfa-blokátory</b>		
Prazosin	↑ prazosin C <sub>max</sub> (~40 %) žádný vliv na poločas	Aditivní hypotenzní účinek
Terazosin	↑ AUC terazosinu (~24 %) a C <sub>max</sub> (~25 %)	

<b>Antiarytmika</b>		
Flekainid	Minimální vliv na plazmatickou clearance flekainidu (<~10 %); žádný vliv na plazmatickou clearance verapamilu	Viz bod 4.4
Chinidin	↓ perorální clearance chinidinu (~35 %)	Hypotenze. U pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií se může objevit plicní edém
<b>Antiastmatika</b>		
Theofylin	↓ perorální a systémová clearance (~20 %)	Snížení clearance je méně výrazné u kuřáků (~11 %)
<b>Antikonvulziva/antiepileptika</b>		
Karbamazepin	↑ AUC karbamazepinu (~46 %) u pacientů s refrakterní parciální epilepsií	Zvýšené hladiny karbamazepinu. To může vést k nežádoucím účinkům karbamazepinu, jako je diplopie, bolest hlavy, ataxie nebo závratě.
Fenytoin	↓ plazmatické koncentrace verapamilu	
<b>Antidepresiva</b>		
Imipramin	↑ imipramin AUC (~15 %)	Neexistuje žádný vliv na hladinu aktivního metabolitu desipraminu.
<b>Antidiabetika</b>		
Glibenklamid	↑ glibenklamidu C <sub>max</sub> (~28 %), AUC (~26 %)	
Metformin	Současné podávání verapamilu s metforminem může snížit účinnost metforminu.	
<b>Léky proti dně</b>		
Kolchicin	Možné ↑ hladiny kolchicinu ↑ AUC (~2,0násobné) a C <sub>max</sub> (~1,3násobné) kolchicinu	Snižte dávku kolchicinu (viz příbalová informace kolchicinu)
<b>Antiinfekční léčiva</b>		
Klarithromycin	Možné ↑ hladin verapamilu	
Erythromycin	Možné ↑ hladin verapamilu	
Rifampicin	↓ verapamil AUC (~97 %), C <sub>max</sub> (~94 %), perorální biologická dostupnost (~92 %) při perorálním podání verapamilu	Antihypertenzní účinek může být snížen.
Telithromycin	Možné ↑ hladin verapamilu	
<b>Antineoplastika</b>		
Doxorubicin	↑ AUC (104 %) a C <sub>max</sub> (61 %) doxorubicinu při perorálním podání verapamilu	U pacientů s malobuněčným karcinomem plic
	Po intravenózním podání verapamilu nedochází k žádné významné změně farmakokinetiky doxorubicinu.	U pacientů s pokročilými nádory

<b>Barbituráty</b>		
Fenobarbital	↑ perorální clearance verapamilu (~5násobně)	
<b>Benzodiazepiny a další anxiolytika</b>		
Buspiron	↑ buspiron AUC, Cmax ~3,4krát	
Midazolam	↑ AUC (~3násobné) a Cmax midazolamu (~2násobné)	
<b>Beta-blokátory</b>		
Metoprolol	↑ metoprolol AUC (~32,5 %) a Cmax (~41 %) u pacientů s anginou pectoris	Viz bod 4.4
Propranolol	↑ propranolol AUC (~65 %) a Cmax (~94 %) u pacientů s anginou pectoris	
<b>Srdeční glykosidy</b>		
Digitoxin	↓ celková tělesná clearance digitoxinu (~27 %) a extrarenální clearance (~29 %)	
Digoxin	Zdraví jedinci: ↑ Cmax (~44 %) ↑ digoxin C12h (~53 %) ↑ Css (~44 %) ↑ AUC (~50 %)	Snižte dávku digoxinu. Viz také bod 4.4
<b>Antagonisté H2 receptorů</b>		
Cimetidin	↑ AUC R- (~25 %) a S- (~40 %) verapamilu s odpovídajícím ↓ clearance R- a S- verapamilu	Cimetidin snižuje clearance verapamilu po intravenózním podání
<b>Imunologická/ imunosupresivní léčiva</b>		
Cyklosporin	↑ cyklosporin AUC, Css, Cmax s ~45 %	
Everolimus	Everolimus: ↑ AUC (~3,5násobek) a ↑ Cmax (~2,3násobek) Verapamil: ↑ Cmin (~2,3násobek)	Může být nutné monitorování koncentrace a úprava dávky everolimu.
Sirolimus	Sirolimus ↑ AUC (~2,2násobek); Verapamil ↑ AUC (~1,5násobek)	Může být nutné monitorování koncentrace a úprava dávky sirolimu.
Takrolimus	Možné ↑ hladiny takrolimu	
<b>Látky snižující hladinu lipidů (inhibitory HMG-CoA reduktázy)</b>		
Atorvastatin	Možné ↑ hladiny atorvastatinu Zvýšení AUC verapamilu (~43 %)	Další informace viz níže
Lovastatin	Možné ↑ hladiny lovastatinu ↑ AUC (~63 %) a Cmax verapamilu (~32 %)	
Simvastatin	↑ simvastatin AUC (~2,6násobné), Cmax (~4,6násobné)	
<b>Agonisté serotoninových receptorů</b>		
Almotriptan	↑ almotriptan AUC (~20 %) ↑ Cmax (~24 %)	

<b>Urikosurika</b>		
Sulfinpyrazon	↑ perorální clearance verapamilu (~3násobná) ↓ biologická dostupnost (~60 %)	Účinek na snížení krevního tlaku může být snížen.
	Po intravenózním podání verapamilu nedochází ke změně farmakokinetiky.	
<b>Antikoagulancia</b>		
Dabigatran	<u>Verapamil s okamžitým uvolňováním</u> ↑ dabigatran (C <sub>max</sub> až 180 %) a AUC (až 150 %)  <u>Verapamil s prodlouženým uvolňováním</u> ↑ dabigatran (C <sub>max</sub> až 90 %) a AUC (až 70 %)	Může být zvýšené riziko krvácení. Může být nutné snížit dávku dabigatranu při perorálním podání verapamilu (Pokyny pro dávkování viz příbalová informace dabigatranu).
Jiná přímá perorální antikoagulancia (DOAC)	Zvýšená absorpce DOAC, jelikož jsou substráty P-glykoproteinu, a případně také snížená eliminace DOAC metabolizovaných CYP3A4, může zvýšit systémovou biologickou dostupnost DOAC.	Některé údaje naznačují možné zvýšené riziko krvácení, zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory (další informace viz příbalová informace DOAC).
<b>Jiná kardiologická terapie</b>		
Ivabradin	Současné užívání s ivabradinem je kontraindikováno kvůli aditivnímu účinku verapamilu na snížení srdeční frekvence ve srovnání s ivabradinem.	Viz bod 4.8
<b>Ostatní</b>		
Grapefruitový džus	↑ R-(~49 %) a S-(~37 %) verapamil AUC ↑ R-(~75 %) a S-(~51 %) verapamilu C <sub>max</sub>	Eliminační poločas a renální clearance nejsou ovlivněny. Grapefruitová šťáva by se proto neměla konzumovat s verapamilem.
Třezalka tečkovaná	↓ R-(~78 %) a S-(~80 %) verapamilu AUC s odpovídajícím snížením C <sub>max</sub>	

### Další lékové interakce a doplňující informace o lékových interakcích:

#### Kyselina acetylsalicylová

Při současném užívání kyseliny acetylsalicylové byl pozorován zvýšený sklon ke krvácení.

#### Antivirotika proti HIV

Vzhledem k metabolickému inhibičnímu potenciálu některých antivirových léčivých přípravků proti HIV, jako je ritonavir, se mohou plazmatické koncentrace verapamilu zvýšit. Je nutná opatrnost nebo snížení dávky verapamilu.

#### Inhalační anestetika

Inhalační anestetika používaná současně s intravenózním verapamilem musí být pečlivě titrována, aby se zabránilo vzájemné potenciaci kardiiovaskulárních účinků (AV blokáda, snížená srdeční frekvence, rozvoj srdečního selhání, hypotenze).



### **HMG-CoA reduktáza („statiny“)**

Verapamil může zvýšit plazmatické koncentrace atorvastatinu, lovastatinu a simvastatinu.

Léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy u pacientů užívajících verapamil má být zahájena nejnížší možnou dávkou a postupně titrována. Pokud je léčba verapamilem zahájena u pacientů, kteří již užívají inhibitory HMG-CoA reduktázy (atorvastatin, lovastatin a simvastatin), má být jejich dávka snížena a upravena na základě hladiny cholesterolu v krvi.

Bylo prokázáno, že atorvastatin zvyšuje hladiny verapamilu. Navzdory nedostatku přímých klinických důkazů *in vivo* je pravděpodobné, že verapamil významně ovlivňuje farmakokinetiku atorvastatinu, stejně jako u lovastatinu a simvastatinu.

Současné podávání atorvastatinu a verapamilu má být prováděno s opatrností.

Fluvastatin, pravastatin a rosuvastatin nejsou metabolizovány CYP3A4 a je méně pravděpodobné, že budou interagovat s verapamilem.

### **Lithium**

Při současném podávání verapamil-hydrochloridu a lithia byla hlášena zvýšená citlivost na účinky lithia (neurotoxická), přičemž hladiny lithia v séru zůstávaly nezměněny nebo se zvyšovaly. Bylo však prokázáno, že přidání verapamil-hydrochloridu může vést ke snížení hladin lithia v séru u pacientů, chronicky užívajících stabilní perorální lithium. Pacienti užívající oba přípravky mají být pečlivě sledováni.

### **Neuromuskulární blokátory**

Klinické údaje a studie na zvířatech naznačují, že verapamil-hydrochlorid může zesilovat účinek neuromuskulárních blokátorů (nedopolarizující i depolarizujících). Při současném podání může být nutné snížit dávku verapamil-hydrochloridu a/nebo dávku neuromuskulárního blokátoru.

### **Ethanol (alkohol)**

Zvýšení plazmatické hladiny ethanolu.

### **Léčiva, která se váží na plazmatické bílkoviny**

Verapamil hydrochlorid se silně váže na plazmatické bílkoviny, a proto má být podáván s opatrností pacientům léčeným jinými léčivy, která se rovněž vážou na plazmatické bílkoviny.

### **Antihypertenziva, diuretika, vazodilatancia**

Zesílení hypotenzního účinku.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

#### *Teratogenní účinky*

Neexistují adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen.

Ačkoli studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky, verapamil může být v prvním trimestru těhotenství použit pouze v případě nezbytné nutnosti.

Verapamil prochází placentární bariérou a může být při porodu zjištěn v pupečnickové krvi.

### Kojení

Verapamil hydrochlorid a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka.

Omezené údaje o perorálním podávání přípravku ukázaly, že relativní dávka verapamilu pro kojence je nízká (0,1-1% dávky užitá matkou perorálně) a že podávání verapamilu během kojení je možné. V současné době však nejsou k dispozici údaje o intravenózním podávání verapamilu u kojících žen.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojenců se má verapamil používat během kojení pouze v případě nezbytné nutnosti.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem ke svému antihypertenznímu účinku může verapamil-hydrochlorid v závislosti na individuální odpovědi zhoršit schopnost reagovat natolik, že může být narušena schopnost řídit vozidla, obsluhovat stroje nebo pracovat v nebezpečných podmínkách. To platí zejména na začátku léčby, při zvyšování dávky, při přechodu z jiného léčiva a v kombinaci s alkoholem. Verapamil může zvyšovat hladinu alkoholu v krvi a zpomalovat jeho vylučování. Účinky alkoholu se proto mohou zesílit.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u verapamilu z klinických studií, postmarketingového sledování nebo ze studií fáze IV a jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů. Četnosti jsou definovány následovně:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a neznámé (četnost nelze z dostupných údajů odhadnout).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly: bolest hlavy, závratě, gastrointestinální poruchy (nevolnost, zácpa a bolest břicha) bradykardie, tachykardie, palpitace, hypotenze, návaly horka, periferní edém, únava.

**Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií s verapamilem a z postmarketingového sledování:**

<b>Třída orgánových systémů MedDRA</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Neznámá četnost</b>
Poruchy imunitního systému				Přecitlivělost
Poruchy nervového systému	Závratě, bolest hlavy		Parestézie, tremor	Extrapyramidové poruchy, paralýza (tetraparéza) <sup>1</sup> , záchvaty
Poruchy metabolismu a výživy				Hyperkalemie
Psychiatrické poruchy			Ospalost	Nervozita
Poruchy ucha a labyrintu			Tinnitus	Závrať
Srdeční poruchy	Bradykardie	Palpitace, tachykardie		Atrioventrikulární blok (I., II., III. stupně), srdeční selhání, srdeční zástava, bradyarytmie, sinusová zástava, sinusová bradykardie; asystolie
Cévní poruchy	Zarudnutí, hypotenze			Vazodilatace, erytromelalgie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Bronchospasmus, dušnost

Gastrointestinální poruchy	Zácpa, nevolnost	Bolest břicha	Zvracení	Břišní diskomfort, hyperplazie dásní, ileus
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Hyperhidróza	Angioedém, Stevens-Johnsonův syndrom, Erythema multiforme, alopecie, pruritus, Puritus, purpura, makulopapulózní vyrážka, Kopřivka, vyrážka, erytém
Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáň				Artralgie, svalová slabost, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest				Selhání ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Erektilní dysfunkce, galaktorea, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	Únava		
Vyšetření				Zvýšení prolaktinu v krvi, zvýšení transamináz, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení jaterních enzymů

<sup>1</sup> Bylo hlášeno ojedinělé postmarketingové hlášení paralýzy (tetraparézy) spojené s kombinovaným užíváním verapamilu a kolchicinu. To může být způsobeno průnikem kolchicinu přes hematoencefalickou bariéru v důsledku inhibice CYP3A4 a P-glykoproteinu verapamilem. Viz bod 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

[sukl.gov.cz/nezadouciciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro  
kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

Příznaky předávkování zahrnují hypotenzi, šok, ztrátu vědomí, AV blokáda I. a II. stupně (často typu jako Wenckebachův fenomén), úplná AV blokáda s úplnou disociací, asystolií, bradykardií až AV blokády vysokého stupně a sinusovou zástavu, hyperglykémii, stupor, metabolickou acidózu a syndrom akutní respirační tísně. V důsledku předávkování došlo k úmrtím.

Léčba: Léčba závisí na typu a závažnosti symptomů. Specifickým antidotem je vápník. V případě potřeby lze podat 10-20 ml 10% roztoku kalcium-glukonátu intravenózně (2,25 -4,05 mmol), opakovaně nebo kontinuální infuzí (např. 5 mmol/hodinu).

Při akutním kardiovaskulárním kolapsu je nutné zahájit standardní resuscitační opatření následnou intenzivní léčbu. Verapamil-hydrochlorid nelze odstranit hemodialýzou. Při AV blokádě II. nebo III. stupně je nutné podat atropin, orciprenalin, isoprenalin a v případě potřeby zajistit léčbu kardiostimulátorem. Pokud se vyskytnou známky myokardiální nedostatečnosti, lze podávat dopamin, dobutamin, srdeční glykosidy nebo kalcium-glukonát (10-20 ml 10% roztoku).

V případě hypotenze lze po vhodném polohování pacienta podat dopamin, dobutamin nebo noradrenalin.

Pokud se objeví jakékoli známky probíhající myokardiální insuficience: dopamin, dobutamin, v případě potřeby opakované injekce vápníku a případně další léčivé přípravky zvyšující srdeční kontraktilitu, v kombinaci s isoprenalinem.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

**Farmakoterapeutická skupina:** Selektivní blokátory kalciových kanálů s přímým kardiálním účinkem, fenylalkylaminové deriváty.

**ATC kód:** C08DA01

Verapamil-hydrochlorid je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. Je prakticky bez zápachu a má hořkou chuť. Je rozpustný ve vodě, snadno rozpustný v chloroformu, středně rozpustný v alkoholu a prakticky nerozpustný v etheru.

#### **Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti**

Verapamil je blokátor kalciových kanálů, který blokuje vstup kalciových iontů do buněk srdečního svalu, do buněk hladkého svalstva tepen a do buněk intrakardiálního převodního systému. Spotřeba kyslíku myokardem se snižuje přímo v důsledku účinku na energetické metabolické procesy v buňkách myokardu a nepřímo v důsledku snížení afterloadu.

Díky účinku na hladké svalstvo koronárních cév verapamil zlepšuje průtok krve myokardem, a to i v poststenózních oblastech, a zmírňuje koronární spasmy.

Tyto vlastnosti přispívají k antiischemické a antianginózní účinnosti přípravku Isocor u všech typů ischemické choroby srdeční.

Verapamil má výrazný antiarytmický účinek, zejména u supraventrikulárních arytmií. Zpomaluje vedení impulzů v AV uzlu. V důsledku toho se obnoví sinusový rytmus a/nebo normalizuje komorová frekvence, v závislosti na typu arytmie. Frekvence obvykle není ovlivněna, nebo je snížena jen minimálně.

Antihypertenzní účinek verapamilu vyplývá ze snížení periferního cévního rezistence, bez zvýšení srdeční frekvence jako reflexní odpovědi. Krevní tlak klesá již první den léčby; účinek přetrvává i při dlouhodobé terapii.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Verapamil-hydrochlorid je racemická směs obsahující stejné díly R-enantiomeru a S-enantiomeru. Verapamil je rozsáhle metabolizován. Norverapamil je jedním ze 12 metabolitů identifikovaných v moči, má 10 až 20 % farmakologické aktivity verapamilu a tvoří 6 % vyloučeného léčiva. Plazmatické koncentrace norverapamilu a verapamilu v ustáleném stavu jsou podobné. Ustáleného stavu po opakovaném podávání jednou denně je dosaženo po 3–4 dnech.

### Absorpce

Po perorálním podání se z tenkého střeva rychle vstřebává více než 90 % verapamilu. Po jednorázovém intravenózním a perorálním podání byl naměřen poločas eliminace nezměněné látky z plazmy mezi 3 a 7 hodinami. Biologická dostupnost je přibližně dvojnásobně vyšší při opakovaném podání. Přítomnost potravy neovlivňuje biologickou dostupnost verapamilu.

### Distribuce

Verapamil je široce distribuován v tkáních těla, distribuční objem u zdravých osob se pohybuje v rozsahu 1,8–6,8 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 90 %.

### Biotransformace

Verapamil je rozsáhle metabolizován. Metabolické studie *in vitro* svědčí o tom, že verapamil je metabolizován cytochromem P450 – CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18. U zdravých mužů je perorálně podávaný verapamil intenzivně metabolizován v játrech, přičemž bylo identifikováno 12 metabolitů, z nichž většina je přítomna ve velmi nízkých množstvích. Hlavní metabolity byly identifikovány jako různé N a O-dealkylované produkty verapamilu. Z těchto metabolitů má pouze norverapamil významný farmakologický účinek (cca 20 % účinku výchozí sloučeniny), což bylo prokázáno ve studiích prováděných na psech.

U ischemické choroby srdeční a hypertenze nebyla zjištěna korelace mezi terapeutickým účinkem a plazmatickou koncentrací; určitá korelace s plazmatickou hladinou byla zjištěna pouze pro účinek na interval PR.

### Eliminace

Po intravenózní infuzi je verapamil vyloučen biexponenciálně s rychlým nástupem rané distribuční fáze (poločas je cca čtyři minuty) a pomalejší konečnou fází eliminace (poločas je dvě až pět hodin). Eliminační poločas je tři až sedm hodin. Přibližně 50 % podané dávky se vylučuje ledvinami během 24 hodin, 70 % během pěti dnů. Až 16 % dávky se vylučuje stolicí. Přibližně 3 % až 4 % léčiva vylučovaného ledvinami se vylučuje v nezměněné podobě.

Celková clearance verapamilu je téměř stejně vysoká jako průtok krve játry, přibližně 1 l/h/kg (rozmezí: 0,7–1,3 l/h/kg).

## **Zvláštní skupiny pacientů**

### *Pediatrická populace*

Informace o farmakokinetice u pediatrické populace jsou omezené. Po intravenózním podání je průměrný poločas verapamilu 9,17 hod a průměrná clearance byla 30 l/h, zatímco u dospělého člověka o hmotnosti 70 kg to je zhruba 70 l/h. Plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu se u pediatrické populace po perorálním podání zdají být mírně nižší ve srovnání s koncentracemi pozorovanými u dospělých.

### *Starší pacienti:*

Vyšší věk může mít vliv na farmakokinetiku verapamilu podávaného pacientům s hypertenzí. Eliminační poločas může být u starších pacientů prodloužen. Bylo zjištěno, že antihypertenzní účinek verapamilu není závislý na věku.

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin:*

Porucha funkce ledvin nemá na farmakokinetiku verapamilu žádný vliv, což ukázaly komparativní studie u pacientů s terminálním selháním ledvin a subjektů se zdravými ledvinami. Verapamil ani norverapamil nejsou významně odstraňovány hemodialýzou.

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Poločas verapamilu je u pacientů s poruchou funkce jater prodloužen v důsledku nižší perorální clearance a většího distribučního objemu.

Bylo prokázáno, že nitrožilně podávaný verapamil-hydrochlorid je rychle metabolizován.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Reprodukční studie byly provedeny na králících a potkaních s perorálními dávkami verapamilu až do 180 mg/m<sup>2</sup>/den a 360 mg/m<sup>2</sup>/den (ve srovnání s maximální doporučenou denní perorální dávkou u lidí 300 mg/m<sup>2</sup>) a neprokázaly žádné teratogenní účinky. U potkanů však byla dávka podobná klinické dávce (360 mg/m<sup>2</sup>) embryotoxická a způsobila zpomalení růstu a vývoje plodu. Tyto účinky se projevíly při přítomnosti mateřské toxicity (projevující se sníženým příjmem potravy a přírůstkem hmotnosti samic). Bylo také prokázáno, že tato perorální dávka způsobuje hypotenzi u potkanů. Neexistují však žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen.

Kardiovaskulární nálezy a difúzní hyperplazie dásní pozorované při chronické toxicitě verapamil-hydrochloridu jsou uvedeny v bodě 4.8 (Nežádoucí účinky).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Kyselina chlorovodíková  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Nekompatibilní s alkalickými roztoky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

10 ampulek z bezbarvého skla (s označením pro otevření – barevný bod nebo kroužek), se 2 ml injekčního roztoku v blistru z PVC folie; 1 blister v kartonové krabici společně s příbalovou informací.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další manipulaci**

Přípravek Isocor je fyzikálně a chemicky kompatibilní s Ringerovým roztokem, 5% roztokem dextrózy nebo 0.9% roztokem NaCl a může být podáván s kterýmkoli z těchto roztoků.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

SOPHARMA AD

16 Iliensko Shose Str., Sofia 1220, Bulharsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Číslo: 9700338/11.06.2003

**9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11.6.2003

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Srpen 2025