

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

VEROGALID ER 240 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 240 mg verapamílium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 26 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Filmom obalené tablety kapsulovitého tvaru farby slonovej kosti s poliacou ryhou na jednej strane a s vyrazeným označením „73/00“ na jednej strane a znakom „TEVA“ na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba hypertenzie.

Prevenia a liečba ischemickej choroby srdca (nedostatočné zásobovanie srdcového svalu krvou):

- chronická stabilná angína pectoris (klasická, námahou indukovaná angína);
- nestabilná angína pectoris (akcelerovaná, predinfarktová angína, kľudová angína);
- vazospastická angína pectoris (Prinzmetalova angína, variantná angína);
- angína pectoris pri stavoch po infarkte myokardu u pacientov bez srdcovej insuficiencie, keď nie sú indikované betablokátory.

Liečba porúch srdcového rytmu pri paroxyzmálnej supraventrikulárnej tachykardii, pri atriálnom flutteri/fibrilácii s rýchlym atrioventrikulárnym prevodom (okrem WPW syndrómu, pozri časť 4.3).

Liek sa má podávať iba dospelým pacientom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie:

Hypertenzia:

Dávka verapamílium-chloridu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním sa má určiť individuálne. Zvyčajne sa podáva ráno 1 tableta s predĺženým uvoľňovaním. U pacientov, u ktorých je potrebné znížiť krvný tlak pomaly, je možné začať liečbu s 1/2 tablety ráno. Pri uvedenom dávkovaní sa terapeutický účinok zvyčajne prejaví po jednom týždni podávania. Ak sa však počas tohto obdobia nedosiahne žiaduci účinok, dávky sa majú zvyšovať v týždenných alebo dlhších intervaloch, postupne až na 2 tablety denne (ráno a večer s časovým odstupom 12 hodín).

Na základe skúseností s použitím lieku má byť priemerná dávka takmer pri všetkých indikáciách medzi 240 mg až 360 mg. Pri dlhodobej liečbe nemá denná dávka prekročiť 480 mg, krátkodobé podanie vyšších dávok je však možné.

Ostatné indikácie:

Odporúčaná denná dávka je 240 mg až 480 mg verapamílium-chloridu v dvoch dávkach. 1/2 tablety – 1 tableta Verogalidu ER 240 mg dvakrát denne zodpovedá dávke 240 mg – 480 mg verapamílium-chloridu/deň.

Porucha funkcie pečene

Účinok verapamílium-chloridu sa u pacientov s poruchou funkcie pečene zosilňuje a predlžuje v závislosti od stupňa poškodenia pečene (z dôvodu pomalšieho odbúravania lieku). U týchto pacientov má liečba začať nízkymi dávkami a konečná dávka sa musí upraviť veľmi opatrne podľa terapeutického účinku.

Porucha funkcie obličiek

Dispozícia verapamílium-chloridu u pacientov s poruchou funkcie obličiek nebola úplne stanovená a odporúča sa dôkladné monitorovanie pacienta.

Staršia populácia

Nie sú žiadne zvláštne odporúčania pre dávkovanie, okrem pacientov s poruchou funkcie pečene; osobitnú pozornosť treba venovať dávkovaniu kvôli zníženému metabolizmu liekov.

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť Verogalidu ER 240 mg u detí a dospievajúcich neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Liek sa má podávať len dospelým pacientom.

Spôsob podávania

Liek je najlepšie užívať ráno s jedlom alebo krátko po jedle. Tablety sa nesmú hrýzť, deliť alebo drviť. Majú sa prehltnúť celé a zapiť polovicou pohára vody.

Trvanie liečby nie je časovo obmedzené.

Po dlhodobej liečbe sa nemá Verogalid ER 240 mg vysadiť náhle, dávka sa má znižovať postupne.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na verapamílium-chlorid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- kardiogénny šok,
- akútny infarkt myokardu komplikovaný bradykardiou,
- závažná hypotenzia alebo zlyhanie ľavej komory,
- systolická hypotenzia nižšia ako 90 mmHg,
- bradykardia (< 50 úderov/min),
- nekompensované zlyhanie srdca,
- druhý alebo tretí stupeň atrioventrikulárnej blokády (AV),
- sinoatriálna blokáda,
- syndróm chorého sínusu,

- gravidita, najmä počas prvých troch mesiacov,
- laktácia,
- súbežné použitie grapefruitovej šťavy,
- u pacientov s flutterom/fibriláciou predsiení v kombinácii s WPW syndrómom (Wolf-Parkinson-White Syndrome) sa môže objaviť zvýšené riziko indukcie komorovej tachykardie.
- kombinácia s ivabradínom (pozri časť 4.5)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Mimoriadna opatrnosť sa vyžaduje v akútnej fáze infarktu myokardu.

Verapamílium-chlorid môže ovplyvniť vedenie vzruchu a má sa používať s opatrnosťou u pacientov s bradykardiou a prvým stupňom atrioventrikulárnej blokády.

Účinky verapamílium-chloridu a betablokátorov alebo iných liekov s kardiodepresívnym účinkom môžu zosilňovať kondukciu a kontrakciu, preto sa musí ich podávaniu venovať mimoriadna pozornosť, najmä ak sú podávané súbežne. Platí to najmä, ak sa jeden liek podáva intravenózne.

U pacientov s poruchou funkcie pečene treba osobitnú pozornosť venovať dávkovaniu kvôli zníženému metabolizmu liekov.

Dispozícia verapamílium-chloridu u pacientov s poruchou funkcie obličiek nebola úplne stanovená a odporúča sa dôkladné monitorovanie pacienta.

Verapamílium-chlorid sa nedá odstrániť dialýzou.

U pacientov užívajúcich verapamílium-chlorid sa vyžaduje opatrnosť pri liečbe inhibítormi HMG CoA reductázy (napr. simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín). Títo pacienti majú začať liečbu najnižšou možnou dávkou verapamílium-chloridu, ktorá sa má titrovať smerom hore. Ak sa liečba verapamílium-chloridom pridá pacientom užívajúcim inhibítory HMG CoA reductázy (napr. simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín), je potrebné vziať do úvahy príslušné informácie o liekoch obsahujúcich statíny.

Tento liek obsahuje 26 mg sodíka v jednej tablete s predĺženým uvoľňovaním, čo zodpovedá 1,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické štúdie *in vitro* naznačujú, že verapamílium-chlorid je metabolizovaný enzýmami cytochrómu P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18. Zistilo sa, že verapamílium-chlorid je inhibítorom enzýmov CYP3A4 a glykoproteínu-P (P-gp). Klinicky významné interakcie boli hlásené s inhibítormi CYP3A4, ktoré spôsobujú zvýšenie hladín verapamílium-chloridu v plazme, zatiaľ čo stimulatory CYP3A4 spôsobili zníženie hladín verapamílium-chloridu v plazme, čo je dôvodom na monitorovanie pacientov z hľadiska liekových interakcií.

Potenciálne liekové interakcie súvisiace s verapamílium-chloridom:

Kyselina acetylsalicylová

Súbežné užívanie verapamílium-chloridu a *kyseliny acetylsalicylovej* môže zvýšiť riziko krvácania.

Alkohol

Bola hlásená zvýšená hladina *alkoholu* v krvi.

Alfablokátory

Verapamílium-chlorid môže zvýšiť plazmatické koncentrácie *prazosínu* a *terazosínu*, ktoré môžu mať aditívny hypotenzný účinok.

Antiarytmiká

Verapamílium-chlorid môže mierne znížiť plazmatický klírens *flekainidu*, zatiaľ čo *flekainid* nemá žiadny vplyv na plazmatický klírens verapamílium-chloridu.

Verapamílium-chlorid môže zvýšiť plazmatické koncentrácie *chinidínu*. U pacientov s hypertrofickou kardiomyopatiou sa môže objaviť pľúcny edém.

Kombinácia verapamílium-chloridu a *antiarytmík* môže mať aditívne kardiovaskulárne účinky (napr. AV blokádu, bradykardiu, hypotenziu, zlyhanie srdca).

Pri súbežnom užívaní verapamílium-chloridu a *dizopyramidu* alebo *flekainidu* existuje zvýšené riziko myokardiálnej depresie a asystólie.

Antikonvulzíva

Verapamílium-chlorid môže zvýšiť plazmatické koncentrácie *karbamazepínu*, čo môže vyvolať nežiaduce účinky, ako sú diplopia, bolesť hlavy, ataxia alebo závraty. Verapamílium-chlorid môže tiež zvýšiť plazmatické koncentrácie *fenytoínu*.

Antidepresíva

Verapamílium-chlorid môže zvýšiť plazmatické koncentrácie *imipramínu*.

Antidiabetiká

Verapamílium-chlorid môže zvýšiť plazmatické koncentrácie *glibenklamidu*. Súbežné užívanie verapamílium-chloridu s metformínom môže znížiť účinok metformínu.

Antihypertenzíva, diuretiká, vazodilatanciá

Zosilňujú hypotenzný účinok.

Antibiotiká

Rifampicín môže znižovať plazmatické koncentrácie verapamílium-chloridu, čo môže mať za následok znížený účinok verapamílium-chloridu na pokles krvného tlaku. *Erytromycín*, *klaritromycín* a *telitromycín* môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie verapamílium-chloridu.

Antineoplastiká

Verapamílium-chlorid môže zvyšovať plazmatické koncentrácie *doxorubicínu*.

Barbituráty

Fenobarbital môže znižovať plazmatické koncentrácie verapamílium-chloridu.

Benzodiazepíny a iné anxiolytiká

Verapamílium-chlorid môže zvýšiť plazmatické koncentrácie *bupirónu* a *midazolamu*.

Betablokátory

Verapamílium-chlorid môže zvyšovať plazmatické koncentrácie *metoprololu* a *propranololu*, čo môže vyvolať aditívny kardiovaskulárny účinok (napr. AV blokádu, bradykardiu, hypotenziu, zlyhanie srdca).

Intravenózne podávané *betablokátory* sa nesmú podať pacientom užívajúcim verapamílium-chlorid.

Srdcové glykozidy

Verapamílium-chlorid môže zvyšovať plazmatické koncentrácie *digitoxínu* a *digoxínu*. Ukázalo sa, že verapamílium-chlorid zvyšuje sérové koncentrácie *digoxínu*, a preto je potrebná opatrnosť s ohľadom na digitalisovú toxicitu. Má sa stanoviť hladina srdcových glykozidov a ak je to potrebné, má sa znížiť ich dávka.

Kolchicín

Kolchicín je substrát CYP3A a efluxný transportér, P-gp. Je známe, že verapamílium-chlorid inhibuje CYP3A a P-gp. Keď sa verapamílium-chlorid a *kolchicín* podávajú súbežne, inhibícia P-gp a/alebo CYP3A verapamílium-chloridom môže viesť k zvýšenej expozícii *kolchicínu*. Kombinované použitie sa neodporúča.

Antagonisty H2 receptorov

Cimetidín môže zvyšovať plazmatické koncentrácie verapamílium-chloridu.

HIV antivirotiká

Plazmatická koncentrácia verapamílium-chloridu sa môže zvýšiť vzhľadom na metabolický inhibičný potenciál niektorých *HIV antivirotik*, ako je *ritonavir*. Vyžaduje sa opatrnosť alebo zníženie dávky verapamílium-chloridu.

Imunosupresíva

Verapamílium-chlorid môže zvyšovať plazmatické koncentrácie *cyklosporínu*, *everolimu*, *sirolimu* a *takrolimu*.

Inhalačné anestetiká

Pri súbežnom použití *inhalačných anestetík* a antagonistov kalcia, ako je verapamílium-chlorid, musí byť titrácia každého z nich veľmi opatrná, aby nedošlo k aditívnemu kardiovaskulárnemu účinku (napr. AV blokáda, bradykardia, hypotenzia, zlyhanie srdca).

Ivabradín

Súbežné užívanie verapamílium-chloridu s ivabradínom je kontraindikované vzhľadom na ďalší účinok zníženia srdcovej frekvencie (pozri časť 4.3).

Hypolipidemiká

Verapamílium-chlorid môže zvyšovať plazmatické koncentrácie *atorvastatínu*, *lovastatínu* a *simvastatínu*.

Liečba pacientov užívajúcich verapamílium-chlorid *inhibítormi HMG CoA reductázy* (napr. *simvastatín*, *atorvastatín* alebo *lovastatín*) má začať najnižšou možnou dávkou, ktorá sa má titrovať smerom hore. Ak sa liečba verapamílium-chloridom pridá pacientom užívajúcim *inhibítory HMG CoA reductázy* (napr. *simvastatín*, *atorvastatín* alebo *lovastatín*), je potrebné zväziť zníženie dávky statínu a retitrovať oproti koncentráciám sérového cholesterolu.

Ukázalo sa, že *atorvastatín* zvyšuje hladiny verapamílium-chloridu. Aj keď neexistujú priame klinické dôkazy *in vivo*, vplyv *atorvastatínu* na farmokinetiku je veľmi významný a pôsobí rovnakým spôsobom ako *simvastatín* alebo *lovastatín*. Súbežné použitie *atorvastatínu* a verapamílium-chloridu sa musí dôkladne zväziť.

Fluvastatín, *pravastatín* a *rosuvastatín* sa nemetabolizujú CYP3A4 a interakcia s verapamílium-chloridom je menej pravdepodobná.

Lítium

Sérové hladiny *lítia* sa môžu znížiť, môže sa však objaviť zvýšená citlivosť na *lítium*, ktorá spôsobuje zvýšenú neurotoxicitu.

Myorelaxanciá

Užívanie verapamílium-chloridu a intravenózne podávaného *dantrolénu* môže vyvolať hypotenziu, myokardiálnu depresiu alebo hyperkaliémiu.

Agonisty serotonínových receptorov

Verapamílium-chlorid môže zvyšovať plazmatické koncentrácie *almotriptanu*.

Teofylín

Verapamílium-chlorid môže zvyšovať plazmatické koncentrácie *teofylínu*.

Urikosuriká

Sulfínpyrazón môže znižovať plazmatickú koncentráciu verapamílium-chloridu, čo môže znížiť hypotenzný účinok.

Antikoagulanciá

Pri súbežnom podávaní perorálneho verapamilu a dabigatranetexilátu (150 mg), P-gp substrátu boli C_{max} a AUC dabigatranu zvýšené, no rozsah tejto zmeny sa líšil v závislosti od času podania a liekovej formy verapamilu. Súbežné podanie verapamilu 240 mg s predĺženým uvoľňovaním a dabigatranetexilátu v rovnakom čase vedie k zvýšenej expozícii dabigatranu (zvýšenie C_{max} približne o 90 % a AUC približne o 70 %).

Ak sa verapamil podáva v kombinácii s dabigatranetexilátom, odporúča sa dôsledný klinický monitoring a to najmä výskytu krvácania obzvlášť u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Ostatné

Lubovník bodkovaný môže znižovať plazmatickú koncentráciu verapamílium-chloridu, zatiaľ čo *grapefruitová šťava* môže zvyšovať plazmatické koncentrácie verapamílium-chloridu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Hoci neboli publikované žiadne dôkazy o teratogénnych účinkoch verapamílium-chloridu, nemá sa podávať počas prvého trimestra gravidity, pokiaľ lekár nerozhodne, že je to pre pacientku nevyhnutné. Liek však môže spôsobiť relaxáciu svalstva maternice, čo treba vziať do úvahy.

Dojčenie

Verogalid ER 240 mg sa vylučuje do materského mlieka v malých množstvách a je nepravdepodobné, že by mal škodlivé účinky. Zriedkavo však boli hlásené reakcie z precitlivenosti na verapamílium-chlorid, a preto sa má užívať počas laktácie, len ak lekár rozhodne, že je to pre pacientku nevyhnutné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V závislosti od individuálnej citlivosti môže byť znížená schopnosť pacienta viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo pracovať v nebezpečných podmienkach. Platí to najmä v počiatočných štádiách liečby, pri zmene lieku alebo pri zvyšovaní dávky. Preukázalo sa, že rovnako ako iné lieky, aj Verogalid ER 240 mg zvyšuje hladinu alkoholu v krvi a spomaľuje jeho elimináciu. Účinok alkoholu sa môže preto zosilniť.

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedené nežiaduce účinky pochádzajú zo IV. fázy klinických štúdií alebo výsledkov sledovania po uvedení lieku na trh (postmarketingové hlásenia).

Zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je klasifikovaná podľa nasledujúcich konvencií MedDRA: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy nervového systému

Neznáme: bolesť hlavy, závrat, parestézia, tremor a extrapyramídálny syndróm.

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme: vertigo a tinitus.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Neznáme: bradykardiálne arytmie ako sínusová bradykardia, sínusové zastavenie s asystóliou, druhý a tretí stupeň AV blokády, periférny edém, palpitácie, tachykardia, rozvoj alebo zhoršenie srdcového zlyhania a hypotenzia, sčervenanie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Neznáme: nauzea, vracanie, zápcha, ileus a bolesť brucha/diskomfort, gingiválna hyperplázia (ak sa liek podáva dlhodobo, po vysadení lieku úplne reverzibilný stav).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: alergické reakcie (napr. erytém, pruritus, urtikária), opuch členkov, angioedém, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, erytromelalgia, alopecia a purpura.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme: svalová slabosť, myalgia a artralgia.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Neznáme: impotencia (erektilná dysfunkcia), galaktorea, gynekomastia sa pozorovala u starších mužov dlhodobo liečených verapamílium-chloridom, úplne reverzibilné po vysadení lieku vo všetkých prípadoch.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Neznáme: únava.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Neznáme: reverzibilné poškodenie funkcie pečene charakterizované zvýšením transamináz a/alebo alkalických fosfatáz (najpravdepodobnejšia je reakcia z precitlivenosti), zvýšené hladiny prolaktínu v krvi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy intoxikácie verapamílium-chloridom závisia od prijatého množstva, včasnosti zavedenia intoxikačných opatrení a myokardiálnej kontraktility (závisí od veku).

Hlavné symptómy sú nasledovné: syndróm akútnej respiračnej tiesne, pokles krvného tlaku (niekedy až nemerateľné hodnoty), symptómy šoku, strata vedomia, prvý a druhý stupeň AV blokády (často ako Wenckebachov fenomén s únikovými rytmami alebo bez nich), celková AV blokáda s úplnou AV disociáciou, únikový rytmus, asystólia, bradykardia až do vysokého stupňa AV blokády, sínusové zastavenie, hyperglykémia, stupor a metabolická acidóza. V dôsledku predávkovania sa vyskytli úmrtia.

Terapeutické opatrenia závisia od času požitia lieku, od druhu a závažnosti príznakov intoxikácie. Verapamílium-chlorid sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Všeobecné opatrenia, ktoré je potrebné vykonať:

Gastrická laváž so zvyčajnými postupmi, a to najneskôr 12 hodín po požití, ak sa nedá detekovať gastrointestinálna motilita (peristaltické zvuky). Pri podozrení na intoxikáciu verapamílium-chloridom sa indikujú extenzívne opatrenia na elimináciu ako vyvolané vracanie, odstránenie obsahu žalúdka a endoskopia tenkého čreva, laváž tenkého čreva, použitie preháňadla, klystír. Aplikujú sa obvyklé

intenzívne resuscitačné opatrenia, ako je vonkajšia masáž srdca, respirácia, defibrilácia a/alebo kardiostimulačná liečba.

Osobitné opatrenia, ktoré je potrebné vykonať:

Eliminácia kardiodepresívnych účinkov, hypotenzie alebo bradykardie. Špecifické antidotum je kalcium, napr. 10 – 20 ml 10% roztoku kalciumglukonátu, podaného intravenózne (2,25 – 4,5 mmol), v prípade potreby podaného opakovane alebo podaného ako plynulá kvapková infúzia (napr. 5 mmol/hod.).

Nasledujúce opatrenia, ktoré môžu byť tiež potrebné:

V prípade druhého alebo tretieho stupňa AV blokady, sínusovej bradykardie, asystólie: atropín, izoprenalín, orciprenalín alebo kardiostimulačná liečba.

V prípade hypotenzie: dopamín, dobutamín, noradrenalín.

Ak existujú náznaky ďalšieho myokardiálneho zlyhania: dopamín, dobutamín, v prípade potreby opakované kalciové injekcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: blokátory kalciového kanála, selektívne blokátory kalciového kanála s priamym kardiálnym účinkom, ATC kód: C08DA01

Spôsob účinku:

Verapamílium-chlorid ako blokátor kalciového kanála obmedzuje vstup kalcia do buniek hladkého svalstva ciev, myocytov, ale i srdcového vodivého systému. Tým vyvoláva vazodilatáciu koronárneho riečiska a spomaľuje vedenie vzruchu v srdci. Znižuje rýchlosť spontánnej depolarizácie i trvanie kalcium dependentných akčných potenciálov, najmä buniek SA i AV uzla. Na EKG predlžuje interval PQ, ostatné intervaly nemení. Spôsobuje dilatáciu v koronárnom riečisku a má tiež negatívne inotropný účinok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Z gastrointestinálneho traktu sa absorbuje asi 90 % perorálne podanej dávky verapamílium-chloridu, ale v dôsledku vysokého účinku prvého prechodu pečeňou je biologická dostupnosť nižšia, pohybuje sa v rozmedzí 20 - 35 %. Vrcholové plazmatické koncentrácie dosahuje za 1 – 2 hodiny po orálnom podaní. Väzba na bielkoviny plazmy je 90 %, biologický polčas je 3 – 7 hodín, trvanie účinku s vysokou variabilitou je 1,5 – 10 hodín. Verapamílium-chlorid je intenzívne metabolizovaný v pečeni. V plazme bolo identifikovaných 12 metabolitov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita

Po podaní vysokých dávok verapamílium-chloridu potkanom a psom v priebehu 18 mesiacov nedošlo k výskytu nežiaducich účinkov. Pri toxických dávkach uhynuli 3 zo 42 zvierat. Príčinou bola bradykardia, inhibícia atrioventrikulárneho vedenia a pokles krvného tlaku. Rovnako sa vyskytla reverzibilná hyperplázia gingívy. U psov sa na konci pokusu nenašli zmeny v hematologickej a klinicko-chemickej oblasti.

Teratogenita

Pri podaní verapamílium-chloridu králikom a potkanom nebol dokázaný teratogénny efekt. U psov pri dávkovaní 60 mg/kg telesnej hmotnosti bola dokázaná embryotoxicita. Neexistujú žiadne známky na dôkaz teratogenicity a embryotoxicity u človeka.

Mutagenita

Testy mutagenity (AMES test, testy chromozomálnej aberácie na ľudských lymfocytoch *in vitro* a na kostnej dreni čínskeho škrečka *in vivo*, test bunkovej transformácie na embryonálnych bunkách sýrskeho škrečka) nepreukázali mutagénny účinok verapamílium-chloridu.

Karcinogenita:

Po podaní verapamílium-chloridu potkanom v dávkach 10 – 120 mg/kg živej hmotnosti počas 24 mesiacov nebol dokázaný karcinogénny účinok verapamílium-chloridu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

algínát sodný
mikrokryštalická celulóza
povidón
bezfarebná filmotvorná sústava YS-1-7006 (hypromelóza, polyetylén glykol/makrogol)
žltá filmotvorná sústava Y-5-12577 (hypromelóza, hydroxypropylcelulóza, oxid titaničitý, polyetylén glykol/makrogol, hlinitý lak chinolínovej žlte E 104)
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C, neuchovávajúte v chlade, chráňte pred mrazom. Uchovávajúte v pôvodnom vnútornom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosť balenia
30, 60, 100, 500 tabliet

Druh obalu
Polyetylénová liekovka s hliníkovým uzáverom a štítkom, ktorá je s písomnou informáciou pre používateľa vložená do papierovej škatuľky.

Veľkosť balenia
30 tabliet

Druh obalu
Polyetylénová liekovka s plastovým uzáverom s tesniacou vložkou a štítkom alebo PVC/PVDC/Al blister, ktoré sú s písomnou informáciou pre používateľa vložené do papierovej škatuľky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Teslova 26, 821 02, Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0084/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26.7.1999
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28.1.2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2021