

## **Příloha č. 3 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls92715/2008**

### **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

#### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

**Lekoptin**  
injekční roztok  
verapamili hydrochloridum

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

1 ampulka se 2 ml injekčního roztoku obsahuje 5 mg verapamili hydrochloridum.

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 2,5 mg verapamili hydrochloridum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

#### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok  
Popis přípravku: čirý bezbarvý roztok, prakticky prostý viditelných cizích částic.

#### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

##### **4.1 Terapeutické indikace**

Poruchy srdečního rytmu v případech:

- paroxysmální supraventrikulární tachykardie
- fibrilace síní/flutteru síní s rychlým AV vedením (s výjimkou WPW syndromu, viz bod 4.3)

Zahajovací léčba nestabilní anginy pectoris, jestliže nejsou indikovány nitráty a/nebo betablokátory.

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

###### **Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností nad 50 kg**

Zahajovací dávka 5 mg verapamil-hydrochloridu (odpovídá 2 ml přípravku Lekoptin), v případě potřeby dalších 5 mg verapamil-hydrochloridu po 5 až 10 minutách.

V případě potřeby může být podána následná kontinuální instilace 5 až 10 mg verapamil-hydrochloridu za hodinu v izotonickém roztoku chloridu sodného, 5% roztoku glukózy nebo v jiných příhodných roztocích (pH < 6,5), v průměru až do celkové dávky 100 mg verapamil-hydrochloridu za den.

###### **Porucha jaterních funkcí**

U pacientů s poruchou jaterních funkcí se může biologická dostupnost verapamil-hydrochloridu výrazně zvýšit. Z tohoto důvodu je nutno dávkování u těchto pacientů titrovat s obzvláštní opatrností.

### **Dávková doporučení pro děti**

Pokud se vyskytnou projevy tachykardií indukované srdeční nedostatečnosti (energetické vyčerpání myokardu), je před intravenózním podáním verapamil-hydrochloridu nezbytné podání digitalisu.

#### Novorozenci

0,75 až 1,0 mg hydrochloridu verapamilu, což odpovídá 0,3 až 0,4 ml přípravku Lekoptin.

#### Děti do 1 roku věku

0,75 až 2,0 mg hydrochloridu verapamilu, což odpovídá 0,3 až 0,8 ml přípravku Lekoptin.

#### 1 až 5 let věku

2,0 až 3,0 mg hydrochloridu verapamilu, což odpovídá 0,8 až 1,2 ml přípravku Lekoptin.

#### 6 až 14 let věku

2,5 až 5,0 mg hydrochloridu verapamilu, což odpovídá 1,0 až 2,0 ml přípravku Lekoptin.

Jakmile se účinek objeví, musí být injekce zastavena.

Intravenózní roztok se musí podávat pomalu (trvání injekce alespoň 2 minuty), přičemž se pacient pozoruje, pokud je to možné za monitorování EKG a krevního tlaku.

Pokud se léčba nestabilní anginy pectoris zahajuje intravenózně pomocí přípravku Lekoptin, musí být co nejdříve převedena na perorální léčbu hydrochloridem verapamilu.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Lekoptin se nesmí používat v případech:

- hypersenzitivity na léčivou látku(y) verapamil-hydrochlorid nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku Lekoptin (viz bod 6.1)
- kardiovaskulárního šoku
- akutního infarktu myokardu s komplikacemi (bradykardie, hypotenze, selhání levé komory)
- výrazné poruchy převodu vzruchu (jako je SA nebo AV blok stupňů II a III)
- syndromu chorého sinu
- manifestní srdeční nedostatečnosti
- fibrilace/flutteru síní a současně přítomného WPW syndromu (zvýšené riziko indukce komorové tachykardie)
- těhotenství a kojení.

Přípravek Lekoptin se nesmí intravenózně podávat pacientům, kteří užívají betablokatory (s výjimkou intenzivní lékařské péče) (viz také bod 4.5).

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

Zvláště pečlivý lékařský dohled je potřebný v případech:

- AV blokády stupně I
- nízkého krevního tlaku (systolický krevní tlak nižší než 90 mmHg)
- bradykardie (puls pod 50 tepů za minutu)
- výrazně porušené funkce jater (viz bod 4.2)
- chorob s poruchou nervosvalového přenosu (myasthenia gravis, Lambert-Eatonův syndrom, pokročilá Duchenneova svalová dystrofie)
- komorové tachykardie se širokým komplexem QRS (> 0,12 sekundy)
- akutní nestabilní anginy pectoris. V tomto případě intravenózní použití vyžaduje pečlivou diagnózu a přísné monitorování.

### **Zvláštní upozornění týkající se pomocných látek**

Přípravek Lekoptin obsahuje sodík, nicméně v množství menším než 1 mmol (23 mg) sodíku na 2ml ampulku.

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

#### Antiarytmika, betablokátory, inhalační anestetika

Reciproční zvýšení kardiovaskulárních účinků (AV blokáda vyššího stupně, pokles srdeční frekvence vyššího stupně, výskyt srdeční nedostatečnosti, potencovaný pokles krevního tlaku).

Přípravek Lekoptin se nesmí podávat intravenózně pacientům léčeným betablokátory (s výjimkou intenzivní péče) (viz také bod 4.3).

#### Antihypertenziva, diuretika, vasodilatátory

Zesílení antihypertenzního účinku.

#### Digoxin

Zvýšení plasmatických koncentrací digoxinu v důsledku snížené renální exkrece (jako opatření je nutno věnovat pozornost symptomům předávkování digoxinu a – v případě potřeby – snížit dávku glykosidu, případně po stanovení plasmatických koncentrací digoxinu).

#### Chinidin

U pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií může současné podávání přípravku Lekoptin a chinidinu vést k výrazné hypotenzi, a tudíž je u těchto pacientů nutno se kombináční léčbě těmito léky vyhnout.

#### Perorální antikoagulancia, hydantoin, salicyláty, sulfonamidy a deriváty sulfonylmočoviny

Jelikož je přípravek Lekoptin silně vázán na proteiny, musí být u pacientů, kteří užívají jiné léky silně vázané na proteiny (perorální antikoagulancia, hydantoin, salicyláty, sulfonamidy a deriváty sulfonylmočoviny), používán opatrně.

#### Vápníkové soli a vitamin D

Vápníkové soli a vitamin D mohou farmakologické účinky verapamilu oslabit. Kvůli možnému antagonismu je nutno se používání vápníku vyhnout (potenciální hyperkalcémie).

#### Lithium

Přípravek Lekoptin může mít vliv na sérové hladiny lithia, a tudíž musí být pacienti užívající obě léčiva pečlivě sledováni.

#### Rifampicin

Léčba rifampicinem může snížit biologickou dostupnost přípravku Lekoptin.

#### Léky blokující nervosvalový přenos

Při současném používání přípravku Lekoptin a léků blokujících nervosvalový přenos musí být jejich dávky pečlivě upraveny.

#### Ethanol

Zpomalené odbourávání ethanolu a zvýšené hladiny ethanolu v plasmě, takže verapamil zesiluje účinky alkoholu.

#### **Interakce v důsledku izoenzymu 3A4 cytochromu P450**

Verapamil-hydrochlorid je metabolizován v játrech hlavně izoenzymem 3A4 cytochromu P450, přičemž tento enzym inhibuje.

V tomto ohledu je třeba dbát na následující interakce:

Jiné inhibitory izoenzymu 3A4 cytochromu P450, jako jsou azolová fungistatika (např. klotrimazol nebo ketokonazol), inhibitory proteázy (např. ritonavir nebo indinavir), makrolidy (např. erythromycin nebo klarithromycin) a cimetidin

Zvýšení plasmatických hladin verapamil-hydrochloridu a/nebo plasmatických hladin těchto léčiv v důsledku (recipročního) vlivu na degradaci.

Induktory izoenzymu 3A4 cytochromu P450, jako je fenytoin, rifampicin, fenobarbital, karbamazepin  
Snížení plasmatických hladin verapamil-hydrochloridu a oslabení účinku hydrochloridu verapamilu.

Substráty izoenzymu 3A4 cytochromu P450, jako jsou antiarytmika (např. amiodaron nebo chinidin), statiny (např. lovastatin nebo atorvastatin), midazolam, cyklosporin, theofylin, prazosin  
Zvýšení plasmatických hladin těchto léčiv.

#### Simvastatin

Pokud se verapamil a simvastatin podávají současně ve vyšších dávkách, je riziko myopathie/rhabdomyolýzy zvýšeno. Dávku simvastatinu je podle toho nutno upravit.

#### Potraviny a nápoje obsahující grapefruit

Potravinám a nápojům obsahujícím grapefruit je nutno se během používání přípravku Lekoptin vyhnout. Grapefruit může zvyšovat plasmatické hladiny verapamil-hydrochloridu.

## **4.6 Těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Verapamil-hydrochlorid má vliv na placentu. Pokud jde o intravenózní používání verapamil-hydrochloridu během těhotenství, nejsou k dispozici dostatečné zkušenosti. Intravenózní podávání zahrnuje riziko hypotenze, a tedy snížení uteroplacentální perfuze spojené s rizikem fetální hypoxie. Data o omezeném počtu těhotných žen léčených perorálně teratogenní účinky verapamil-hydrochloridu nenaznačují. Experimentální studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Intravenózní podávání přípravku Lekoptin je v těhotenství kontraindikováno.

### Kojení

Intravenózní podávání verapamil-hydrochloridu je během kojení kontraindikováno, protože účinná látka prostupuje do mateřského mléka. Existují důkazy, že verapamil-hydrochlorid může v ojedinělých případech způsobit hyperprolaktinémii a galaktoreu. V případě závažné indikace během kojení je nutno kojení po dobu léčby přerušit.

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

Léčba přípravkem Lekoptin vyžaduje pravidelné lékařské sledování. Kvůli interindividuálně rozdílným reakcím může být schopnost reagovat narušena do té míry, že schopnost řídit, obsluhovat stroje nebo pracovat v nebezpečných pozicích bude narušena. To platí vyšší měrou při zahájení léčby, zvyšování dávky a změně přípravku, stejně jako v souvislosti s alkoholem.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Frekvence dále uvedených nežádoucích účinků jsou definovány za použití následující konvence:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ).

### Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: snížená glukózová tolerance.

### Psychiatrické poruchy

Časté: únava, nervozita.

### Poruchy nervového systému

Časté: bolesti hlavy, vertigo nebo somnolence, parestézie, neuropatie a třes.

Velmi vzácné: extrapyramidové symptomy (Parkinsonův syndrom, choreoatetóza, dystonické syndromy): podle dosavadních zkušeností po vysazení přípravku Lekoptin vymizí.

### Srdeční poruchy

Časté: vznik srdeční nedostatečnosti nebo exacerbace stávající srdeční nedostatečnosti, nadměrný pokles krevního tlaku a/nebo ortostatická dysregulace, sinusová bradykardie, AV blokáda stupně I, otok kotníků, nával horka, zarudnutí kůže a pocit tepla

Méně časté: palpitace, tachykardie, AV blokáda stupně II nebo III

Velmi vzácné: sinusový arest s asystolou.

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: bronchospasmus.

### Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: tinnitus.

### Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea, nadýmání, zácpa

Méně časté: zvracení

Velmi vzácné: ileus, hyperplázie dásní (gingivitida, krvácení): po vysazení přípravku Lekoptin vymizí.

### Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: hepatitida pravděpodobně navozená alergií s reverzibilním vzestupem jaterních enzymů.

### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: alergické reakce, jako je erythém, svědění, kopřivka, makulopapulární exanthém, erythromelalgie

Vzácné: purpura

Velmi vzácné: angioneurotický edém, Stevens-Johnsonův syndrom, fotodermatitida.

### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Vzácné: artralgie, myalgie, myasthenie

Velmi vzácné: exacerbace myasthenie gravis, Lambert-Eatonova syndromu a pokročilé Duchenneho svalové dystrofie.

### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté: impotence

Vzácné: gynekomastie při dlouhodobé léčbě u starších pacientů: podle dosavadních zkušeností po vysazení přípravku Lekoptin vymizí

Velmi vzácné: zvýšení hladin prolaktinu, galaktorea.

### Poznámka

U pacientů s kardiostimulátorem nelze při použití verapamil-hydrochloridu vyloučit zvýšení frekvence a prahu citlivosti.

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Symptomy intoxikace hydrochloridem verapamilu závisejí na podaném množství, čase zavedení

detoxikačních opatření a kontraktilitě myokardu (závisí na věku).

V případě těžké intoxikace verapamilem se pozorují následující symptomy: výrazný pokles krevního tlaku, srdeční nedostatečnost, bradykardické nebo tachykardické arytmie (např. junkční rytmus s AV disociací a AV blokáda vyššího stupně), které mohou vést ke kardiovaskulárnímu šoku a srdečnímu arestu.

Snížené vědomí až kóma, hyperglykémie, hypokalémie, metabolická acidóza, hypoxie, kardiogenní šok s plicním edémem, porucha renálních funkcí a křeče, méně často bylo hlášeno úmrtí.

#### Terapeutická opatření při předávkování

Eliminace škodliviny a obnovení stabilních kardiovaskulárních podmínek má terapeutickou prioritu.

Terapeutická opatření závisejí na čase a způsobu podání, stejně jako na typu a závažnosti symptomů intoxikace.

Hemodialýza není užitečná, protože verapamil-hydrochlorid není dialyzovatelný; hemofiltrace a případně plasmaferéza jsou však doporučeny (vysoká vazba antagonistů vápníku na plasmatické proteiny).

Obvyklá resuscitační opatření intenzivní péče, jako je mimohrudní srdeční masáž, ventilace, defibrilace nebo kardiostimulace.

#### Specifická opatření

Potlačení kardiodepresivních účinků, hypotenze a bradykardie. Bradykardické arytmie je nutno léčit symptomaticky atropinem a/nebo betasympatomimetiky (isoprenalin, orciprenalin); znepokojivé případy bradykardických arytmií vyžadují dočasnou léčbu kardiostimulátorem.

Specifickým antidotem je kalcium, např. 10 až 20 ml 10% roztoku glukonátu vápenatého podaných intravenózně (2,25 až 4,5 mmol), v případě potřeby opakovaně nebo jako kontinuální instilace (např. 5 mmol/hodinu).

Hypotenzi vzniklou v důsledku kardiogenního šoku a arteriální vazodilatace je nutno léčit dopaminem (až 25 mikrogramů na kg tělesné hmotnosti za minutu), dobutaminem (až 15 mikrogramů na kg tělesné hmotnosti za minutu), adrenalinem nebo noradrenalinem. Dávkování těchto léčiv je zaměřeno pouze na dosažený účinek. Sérové hladiny vápníku je nutno udržovat na vyšší normální až mírně zvýšené úrovni. V důsledku arteriální vazodilatace se v časně fázi dodatečně doplňují tekutiny (Ringerův roztok nebo roztok chloridu sodného).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antagonistá vápníku  
ATC kód: C08DA01

Verapamil-hydrochlorid patří do skupiny antagonistů vápníku. Tyto látky mají inhibiční účinky na vstup vápníku membránami svalových buněk. Verapamil-hydrochlorid rovněž působí jako antagonistá vápníku v hladké svalovině, zejména v oblasti cév a gastrointestinálního traktu. Účinek na hladkou svalovinu cév se projevuje jako vazodilatace. Jako antagonistá vápníku verapamil-hydrochlorid rovněž vykazuje výrazné účinky na myokard. Účinek na AV uzel je pozorován ve formě prodlouženého převodního času. U pracujícího myokardu se může objevit negativně inotropní účinek.

U lidí způsobuje verapamil-hydrochlorid v důsledku vazodilatace pokles celkové periferní rezistence; neobjevuje se žádné reflexní zvýšení srdečního výdeje. Výsledkem je odpovídající pokles krevního tlaku.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Přibližně 90 % verapamil-hydrochloridu je navázáno na plasmatické proteiny. Látka se velkou měrou metabolizuje na velký počet metabolitů; pouze jeden z nich, norverapamil, má v porovnání s mateřskou látkou nízkou účinnost dosahující 20 %. Eliminační poločas verapamil-hydrochloridu je 3 až 7 hodin. U pacientů s poruchou funkce jater je nutno předpokládat prodlouženou eliminaci. Přibližně 70 % verapamil-hydrochloridu se vylučuje převážně ve formě metabolitů do moči, nezměněná část představuje 3 až 4 %. V důsledku toho není farmakokinetika verapamil-hydrochloridu ovlivněna renální nedostatečností. Přibližně 16 % podané dávky se vyloučí ve stolici.

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

*In vitro* a *in vivo* studie neposkytují žádný důkaz o tom, že by verapamil-hydrochlorid vykazoval mutagenní účinky.

Dlouhodobá studie na potkanech neposkytla žádný důkaz o tom, že by verapamil-hydrochlorid měl tumorigenní potenciál.

Studie embryotoxicity na králících a potkanech využívající denních dávek až 15 mg/kg, respektive 60 mg/kg, neposkytly žádný důkaz teratogenního potenciálu. V dávkovém rozmezí toxickém pro matky se však u potkanů objevuje embryoletalita a retardace růstu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný, voda na injekci, kyselina chlorovodíková 25% (k úpravě pH).

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Lekoptin není kompatibilní s alkalickými roztoky (např. s roztokem hydrogenuhličitanu sodného), protože dochází k vysrážení báze verapamilu.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

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

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte ampuli v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Ampule z bezbarvého skla (třída I) s dvěma kódovými kroužky – žlutý (horní) a zelený (spodní), PVC vložka s přepážkami, krabička.  
Velikost balení: 50 x 2 ml.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Lek Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57, Ljubljana, Slovinsko.

**8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

13/238/73-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

5.4.1974 / 21.3. 2012

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

21.3. 2012