

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Isoptin®
Verapamil hydrochloride

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Isoptin®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 240mg Verapamil hydrochloride.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αρτηριακή υπέρταση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δόση του **Isoptin® 240mg** εξατομικεύεται, ανάλογα με τη βαρύτητα της υπέρτασης. Το φάρμακο πρέπει να λαμβάνεται τακτικά, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού. Τα δισκία καταπίνονται αμάσητα με κάποιο υγρό, κατά προτίμηση στη διάρκεια ή λίγο μετά το φαγητό.

Η δράση μιας εφάπαξ δόσης **Isoptin® 240mg** αρχίζει κατά μέσον όρο σε 2 ώρες από τη χορήγηση του φαρμάκου, φθάνει στο μέγιστο μετά 3-4 ώρες και διαρκεί 10-12 ώρες.

Εκτός αν καθορίσει αλλιώς ο γιατρός, η ημερήσια δόση είναι 1 δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης την ημέρα.

Σε ασθενείς που χρειάζονται ιδιαίτερα προοδευτική μείωση της αρτηριακής πίεσης, η θεραπεία αρχίζει με μισό δισκίο κάθε πρωί. Σε περίπτωση που μετά από δύο εβδομάδες αγωγής κριθεί ότι απαιτείται αύξηση της δόσης, αυτή μπορεί να φθάσει το μέγιστο στα 2 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης την ημέρα (ένα το πρωί και μισό ως ένα το βράδυ, με μεσοδιαστήματα 12 ωρών).

Επισημαίνεται ότι το δισκίο **Isoptin® 240mg** μπορεί να κοπεί στη μέση, επιτρέποντας έτσι την ακριβέστερη δοσολογία κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού.

Σε μακροχρόνια βάση, δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της ημερήσιας δόσης των 480mg. Μόνο για βραχεία διαστήματα μπορεί να επιτραπεί αύξηση της παραπάνω δόσης, εφόσον κριθεί αναγκαίο από τον ιατρό.

Για παιδιά ή ενήλικες που χρειάζονται μικρότερες δόσεις, διατίθενται τα δισκία **Isoptin® 80mg** και **40mg**.

Σε ασθενείς με περιορισμένη ηπατική λειτουργία η δράση του **Isoptin®** επιτείνεται και παρατείνεται, ανάλογα με τη βαρύτητα της ηπατοπάθειας, λόγω μειωμένου μεταβολισμού του φαρμάκου. Στις

ανάλογες περιπτώσεις πρέπει να γίνεται εξατομίκευση της δόσης με ιδιαίτερη προσοχή, αρχίζοντας από χαμηλές δόσεις (π.χ. κίρρωτικοί ασθενείς: 1 δισκίο **Isoptin® 40mg** δύο φορές την ημέρα).

Σε πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια, η χορήγηση της υδροχλωρικής βεραπαμίλης πρέπει να γίνεται επίσης με προσοχή και ο άρρωστος να παρακολουθείται για παθολογική παράταση του PR καθώς και άλλα σημεία υπερβολικών φαρμακολογικών δράσεων της ουσίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου και 3ου βαθμού και σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου (σύνδρομο βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας), εκτός αν υπάρχει κάλυψη από βηματοδότη.

Καρδιογενές shock και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με επιλοκές.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμός και ταυτόχρονο σύνδρομο Wolff-Parkinson-White.

Ταυτόχρονη χορήγηση με χυμό γκρέιπφρουτ.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά τη θεραπεία υπέρτασης με **Isoptin® 240mg**, η αρτηριακή πίεση του ασθενούς πρέπει να ελέγχεται ανά τακτικά χρονικά διαστήματα.

Η χορήγηση της υδροχλωρικής βεραπαμίλης γενικά θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- 1ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό
- Υπόταση
- Βραδυκαρδία
- Σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* αποδεικνύουν ότι η υδροχλωρική βεραπαμίλη μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C18. Έχει δειχθεί ότι η βεραπαμίλη αναστέλλει τα CYP3A4 ένζυμα. Έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς του CYP3A4 με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της υδροχλωρικής βεραπαμίλης στο πλάσμα ενώ οι επαγωγείς του CYP3A4 προκάλεσαν μείωση των επιπέδων της υδροχλωρικής βεραπαμίλης στο πλάσμα. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που οφείλονται σε φαρμακοκινητικούς λόγους:

Πιθανές Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τη Βεραπαμίλη

Συγχορηγούμενο φάρμακο	Πιθανή επίδραση στη Βεραπαμίλη ή στο συγχορηγούμενο φάρμακο	Σχόλια
α-αναστολείς		
Πραζοσίνη	Αύξηση της C_{max} (~40%) της πραζοσίνης, χωρίς καμία επίδραση στο χρόνο ημιζωής	Ακολουθούν πρόσθετες πληροφορίες παρακάτω
Τεραζοσίνη	Αύξηση της AUC (~24%) και C_{max} (~25%) της τεραζοσίνης	
Αντιαρρυθμικά		

Φλεκαϊνίδη	Ασήμαντη επίδραση στην κάθαρση της φλεκαϊνίδης στο πλάσμα (<~10%) Καμία επίδραση στην κάθαρση της βεραπαμίλης στο πλάσμα	Ακολουθούν πρόσθετες πληροφορίες παρακάτω
Κινιδίνη	Μείωση της κάθαρσης της κινιδίνης (~35%) σε από του στόματος χορήγηση	
Αντιασθματικά		
Θεοφυλλίνη	Μείωση της κάθαρσης τόσο σε από του στόματος όσο και σε συστηματική χορήγηση κατά ~20%	Η μείωση της κάθαρσης ελαττώθηκε στους καπνιστές (~11%)
Αντιεπιληπτικά		
Καρβαμαζεπίνη	Αύξηση της AUC της καρβαμαζεπίνης (~46%) σε επιληπτικούς ασθενείς	Ακολουθούν πρόσθετες πληροφορίες παρακάτω
Αντικαταθλιπτικά		
Ιμιπραμίνη	Αύξηση της AUC της ιμιπραμίνης (~15%)	Καμία επίδραση στα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη, δεσιπραμίνη
Αντιδιαβητικά		
Glyburide	Αύξηση της C _{max} (~28%), AUC (~26%) της Glyburide	
Αντιμικροβιακά		
Ερυθρομυκίνη	Πιθανή αύξηση των επιπέδων της βεραπαμίλης	
Ριφαμπίνη	Μείωση της AUC (~97%), C _{max} (~94%) και της βιοδιαθεσιμότητας (~92%) σε από του στόματος χορήγηση της βεραπαμίλης	Ακολουθούν πρόσθετες πληροφορίες παρακάτω
Τελιθρομυκίνη	Πιθανή αύξηση των επιπέδων της βεραπαμίλης	
Αντινεοπλασματικά		
Δοξορουβικίνη	Αύξηση της AUC (89%) και C _{max} (61%) με βεραπαμίλη χορηγούμενη από το στόμα	Σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα
	Καμία σημαντική μεταβολή στην φαρμακοκινητική της δοξορουβικίνης με ενδοφλέβια χορήγηση βεραπαμίλης	Σε ασθενείς με προχωρημένα νεοπλάσματα
Βαρβιτουρικά		
Φαινοβαρβιτάλη	Αύξηση της κάθαρσης της βεραπαμίλης (~5 φορές), σε από του στόματος χορήγηση	
Βενζοδιαζεπίνες και άλλα αγχολυτικά		
Βουσπιρόνη	Αύξηση της AUC, C _{max} της βουσπιρόνης κατά ~3,4 φορές	
Μιδαζολάμη	Αύξηση της AUC (~3 φορές) και C _{max} (~2 φορές) της μιδαζολάμης	
β-αναστολείς		
Μετοπρολόλη	Αύξηση της AUC (~32,5%) και C _{max} (~41%) της μετοπρολόλης σε ασθενείς με στηθάγχη	Ακολουθούν πρόσθετες πληροφορίες παρακάτω
Προπρανολόλη	Αύξηση της AUC (~65%) και C _{max} (~94%) της προπρανολόλης σε ασθενείς με στηθάγχη	
Καρδιακές γλυκοσίδες		
Διγιοξίνη	Μείωση της συνολικής κάθαρσης της διγιοξίνης (~27%) και της εξωνεφρικής κάθαρσης (~29%)	
Διγοξίνη	Υγιή άτομα: Αύξηση της C _{max} κατά ~45-53% Αύξηση της C _{ss} κατά ~42% και αύξηση της AUC κατά ~52%	
Ανταγωνιστές των H2 υποδοχέων		

Σιμετιδίνη	Αύξηση της AUC της R- (~25%) και της S- (~40%) βεραπαμίλης με αντίστοιχη μείωση της κάθαρσης της R- και S-βεραπαμίλης	
Ανοσολογικά		
Κυκλοσπορίνη	Αύξηση της AUC, C_{ss} , C_{max} της κυκλοσπορίνης ~45%	
Sirolimus	Πιθανή αύξηση των επιπέδων του σιρόλιμους	
Tacrolimus	Πιθανή αύξηση των επιπέδων του τακρόλιμους	
Αντιλιπιδαιμικά		
Ατορβαστατίνη	Πιθανή αύξηση των επιπέδων της ατορβαστατίνης	Ακολουθούν πρόσθετες πληροφορίες παρακάτω
Λοβαστατίνη	Πιθανή αύξηση των επιπέδων της λοβαστατίνης	
Σιμβαστατίνη	Αύξηση της AUC (~2,6 φορές), της C_{max} (~4,6 φορές) της σιμβαστατίνης	
Ανταγωνιστές των υποδοχέων της σεροτονίνης		
Αλμοτριπτάνη	Αύξηση της AUC (~20%) της αλμοτριπτάνης Αύξηση της C_{max} (~24%)	
Κατά του ουρικού οξέος		
Σουλφινοπυραζόνη	Αύξηση της κάθαρσης της βεραπαμίλης σε από του στόματος χορήγηση (~3 φορές) Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας (~60%)	Ακολουθούν πρόσθετες πληροφορίες παρακάτω
Άλλα		
Χυμός γκρέιπφρουτ	Αύξηση της AUC της R- (~49%) και S- (~37%) βεραπαμίλης Αύξηση της C_{max} της R- (~75%) και S- (~51%) βεραπαμίλης	Ο χρόνος ημιζωής και η νεφρική κάθαρση δεν επηρεάζονται
St. John's Wort	Μείωση της AUC της R- (~78%) και S- (~80%) βεραπαμίλης με αντίστοιχη μείωση της C_{max}	

Άλλες Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις και επιπρόσθετες πληροφορίες για τις Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

Αντιαρρυθμικά, β-αναστολείς, εισπνεόμενα αναισθητικά

Αμοιβαία ενίσχυση της δράσης αυτών στο καρδιαγγειακό σύστημα (π.χ. υψηλότερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, υψηλότερου βαθμού μείωση του καρδιακού ρυθμού, καρδιακή ανεπάρκεια και ενίσχυση της υποτασικής δράσης).

Αντιυπερτασικά, διουρητικά, αγγειοδιασταλτικά

Ενίσχυση της υποτασικής δράσης.

Πραζοσίνη, τεραζοσίνη

Πρόσθετη υποτασική δράση.

HIV αντιρετροϊκά φάρμακα

Λόγω της πιθανής ανασταλτικής δράσης κάποιων HIV αντιρετροϊκών φαρμάκων, όπως η ριτοναβίρη, επί του μεταβολισμού, η συγκέντρωση της βεραπαμίλης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί. Πρέπει να χορηγείται με προσοχή ή να μειωθεί η δόση της βεραπαμίλης.

Κινιδίνη

Υπόταση

Σε ασθενείς με υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να εμφανισθεί πνευμονικό οίδημα.

Καρβαμαζεπίνη

Αύξηση των επιπέδων της καρβαμαζεπίνης με αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες από την καρβαμαζεπίνη όπως διπλωπία, κεφαλαλγία, αταξία ή ζάλη.

Σιμετιδίνη

Πιθανή αύξηση των επιπέδων της υδροχλωρικής βεραπαμίλης στο πλάσμα.

Λίθιο

Αυξημένη νευροτοξικότητα από το λίθιο.

Ριφαμπίνη

Μείωση της υποτασικής δράσης.

Σουλφινουραζόνη

Μείωση της υποτασικής δράσης.

Νευρομυϊκοί αποκλειστές

Μπορεί να ενισχυθεί η δράση τους.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Αυξημένη τάση αιμορραγίας.

Αιθανόλη (αλκοόλη)

Αύξηση των επιπέδων της αιθανόλης στο πλάσμα.

Αναστολείς της HMG Co-A Ρεδουκτάσης («Στατίνες»)

Η θεραπεία με αναστολείς της HMG Co-A ρεδουκτάσης (π.χ. σιμβαστατίνη/ λοβαστατίνη) ασθενούς που λαμβάνει βεραπαμίλη πρέπει να ξεκινήσει με τη μικρότερη δυνατή δόση και τιτλοποίηση προς τα πάνω. Εάν η βεραπαμίλη χορηγηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη έναν αναστολέα της HMG Co-A ρεδουκτάσης (π.χ. σιμβαστατίνη/λοβαστατίνη), πρέπει να μειωθεί η δόση της στατίνης και να γίνει επανατιτλοποίηση σε σχέση με τα επίπεδα της χοληστερόλης στον ορό.

Δεν υπάρχει άμεση in vivo κλινική απόδειξη για αλληλεπίδραση μεταξύ της ατορβαστατίνης και της βεραπαμίλης, ωστόσο, υπάρχει εξαιρετικά μεγάλη πιθανότητα η βεραπαμίλη να επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης με παρόμοιο τρόπο όπως για τη σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης και βεραπαμίλης πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Η φλουβαστατίνη, πραβαστατίνη και ροζουβαστατίνη δεν μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 και είναι λιγότερο πιθανό να αλληλεπιδρούν με τη βεραπαμίλη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση: Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της υδροχλωρικής βεραπαμίλης σε εγκύους γυναίκες. Το **Isoptin® 240mg** θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνον εάν κριθεί εντελώς απαραίτητο.

Η βεραπαμίλη διέρχεται τον πλακουντιακό φραγμό και μπορεί να ανιχνευθεί στο αίμα της ομφαλικής φλέβας κατά τον τοκετό.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας: Η υδροχλωρική βεραπαμίλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται στη διάρκεια της θεραπείας με υδροχλωρική βεραπαμίλη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ανάλογα με την ευαισθησία του κάθε ασθενούς, μπορεί να επηρεασθεί δυσμενώς η ικανότητά του να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανές. Τούτο ισχύει ιδιαίτερα κατά την αρχή της θεραπείας, όταν αλλάζουμε

κάποιο άλλο φάρμακο με **Isoptin® 240mg**, επί χρήσης οινοπνεύματος και επί υψηλών δόσεων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Αλλεργικές αντιδράσεις

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία, αστάθεια (τρόμος)

Διαταραχές των ωτών και του λαβυρίνθου

Τίγγος

Καρδιακές διαταραχές

Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 1ου, 2ου και 3ου βαθμού, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, φλεβοκομβική παύση, οίδημα σφυρών, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία.

Μπορεί να αναπτυχθεί καρδιακή ανεπάρκεια ή να επιδεινωθεί η ήδη υπάρχουσα.

Αγγειακές διαταραχές

Υπόταση, έξαψη

Γαστρεντερικές διαταραχές

Ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ειλεός, υπερπλασία των ούλων, κοιλιακή δυσφορία/ άλγος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Αγγειοοίδημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνίδωση, πορφύρα, κνησμός

Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές των συνδετικών ιστών

Μυϊκή αδυναμία ή μυαλγία και αρθραλγία

Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών

Ανικανότητα, γυναικομαστία, γαλακτόρροια

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης

Αίσθημα κόπωσης

Παρακλινικές εξετάσεις

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων, αυξημένα επίπεδα προλακτίνης

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπόταση, βραδυκαρδία μέχρι υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και φλεβοκομβική παύση, υπεργλυκαιμία, λήθαργος, μεταβολική οξέωση.

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να είναι κυρίως υποστηρικτική αν και έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης η παρεντερική χορήγηση ασβεστίου, η διέγερση των β-αδρενεργικών υποδοχέων και η γαστρική πλύση. Λόγω της πιθανής καθυστέρησης στην απορρόφηση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης, ίσως χρειαστεί παρακολούθηση των ασθενών και εισαγωγή τους στο νοσοκομείο για 48 ώρες.

Η υδροχλωρική βεραπαμίλη δεν μπορεί να απομακρυνθεί μέσω της αιμοκάθαρσης.

Έχουν αναφερθεί θάνατοι ως αποτέλεσμα υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: C08DA01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Ο ανταγωνιστής του ασβεστίου υδροχλωρική βεραπαμίλη αναστέλλει τη διαμεμβρανική εισροή ιόντων ασβεστίου στην καρδιά και τις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων.

Η αντιυπερτασική δράση του **Isoptin® 240mg** οφείλεται στην ελάττωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων την οποία ασκεί το φάρμακο, χωρίς αντιρροπιστική ταχυκαρδία.

Ηδη από την πρώτη ημέρα έναρξης της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση μειώνεται, αποτέλεσμα που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας αγωγής.

Το **Isoptin® 240mg** είναι κατάλληλο για την αντιμετώπιση όλων των βαθμών βαρύτητας της αρτηριακής υπέρτασης: ως μονοθεραπεία σε ήπια ή μέτρια υπέρταση και σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά, διουρητικά και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης σε μεγαλύτερης βαρύτητας υπέρταση.

Λόγω της δράσης του **Isoptin® 240mg** στις λείες μυϊκές ίνες των στεφανιαίων αρτηριών, το φάρμακο βελτιώνει την μυοκαρδιακή αιματική ροή και λύνει το σπασμό των στεφανιαίων.

Η υδροχλωρική βεραπαμίλη διαθέτει επιπλέον έντονη αντιαρρυθμική δράση, κυρίως στις υπερκοιλιακές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, προκαλώντας επιβράδυνση στην αγωγή των ερεθισμάτων μέσα από τον κολποκοιλιακό κόμβο. Με τον τρόπο αυτό και ανάλογα με το είδος της διαταραχής του ρυθμού, αποκαθίσταται ο φλεβοκομβικός ρυθμός και/ή η κοιλιακή συχνότητα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η υδροχλωρική βεραπαμίλη απορροφάται ταχέως και σχεδόν αποκλειστικά στο λεπτό έντερο. Ο ρυθμός απορρόφησης της είναι της τάξης του 90-92%. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση, οι χρόνοι ημιζωής για την απομάκρυνση της αναλλοίωτης υδροχλωρικής βεραπαμίλης από το πλάσμα, κυμαίνονται μεταξύ 3 και 7 ωρών. Κατά την επανειλημμένη χορήγηση δόσεων, ο χρόνος ημιζωής της υδροχλωρικής βεραπαμίλης μπορεί να παραταθεί, φθάνοντας σε διπλάσιες περίπου τιμές από εκείνες που ανευρίσκονται μετά την εφάπαξ χορήγηση. Η υδροχλωρική βεραπαμίλη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως. Οι κύριοι μεταβολίτες της είναι η νορβεραπαμίλη, καθώς και πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αμίνες.

Σε μελέτες επί πειραματόζωων, μόνον η νορβεραπαμίλη παρουσίασε υπολογίσιμη φαρμακολογική δράση, ενώ οι άλλοι μεταβολίτες ήταν πρακτικώς άνευ αποτελέσματος. Η υδροχλωρική βεραπαμίλη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται κατά κύριο λόγο με τα ούρα. Μόνο 3-4% αυτής, αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ουσία. Τα ποσοστά της χορηγηθείσης δόσης που απεκκρίνονται στα ούρα ανέρχονται σε 50% (μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγηση), 55-60% (μέσα σε 48 ώρες) και 70% (μέσα σε 5 ημέρες). Η ουσία αποβάλλεται στα κόπρανα μέχρι ποσοστού 16%. Πρόσφατα ευρήματα δείχνουν πως η φαρμακοκινητική της υδροχλωρικής βεραπαμίλης δεν παρουσιάζει διαφορές μεταξύ ατόμων με υγιείς νεφρούς και ασθενών με νεφρική βλάβη τελικού σταδίου.

Επί στεφανιαίας νόσου και επί υπέρτασης, δεν έχει ευρεθεί συσχέτιση μεταξύ του θεραπευτικού αποτελέσματος του φαρμάκου και των συγκεντρώσεών του στο πλάσμα. Σαφής συσχέτιση με τα επίπεδα στο πλάσμα, ευρέθη μόνο όσον αφορά την επίδραση της υδροχλωρικής βεραπαμίλης επί του διαστήματος PR. Η καμπύλη των συγκεντρώσεων της υδροχλωρικής βεραπαμίλης στο πλάσμα, παρατηρείται μετά από τη χορήγηση της μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης της ουσίας και η μορφή της είναι πιο επίπεδη και ομοιογενής από ότι μετά τη χορήγηση των μορφών άμεσης αποδέσμευσής της.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ανέρχεται σε 90% περίπου.

Μεταφορά μέσω του πλακούντα:

Η υδροχλωρική βεραπαμίλη διέρχεται από τον πλακουντιακό φραγμό. Οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα του αίματος της ομφαλικής φλέβας κυμαίνονται μεταξύ του 20% και του 92% των συγκεντρώσεών της στο πλάσμα της μητέρας.

Μεταφορά στο μητρικό γάλα:

Παρά το ότι η υδροχλωρική βεραπαμίλη απεκκρίνεται διά του μητρικού γάλακτος, οι συγκεντρώσεις της σ' αυτό μετά από χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, είναι τόσο χαμηλές, ώστε δεν αναμένεται υπολογίσιμη φαρμακολογική δράση στα νεογνά.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα ευρήματα από το καρδιαγγειακό και η αναστρέψιμη διάχυτη υπερπλασία των ούλων που παρατηρούνται, λόγω της χρόνιας τοξικότητας της υδροχλωρικής βεραπαμίλης, αναφέρονται στην παράγραφο 4.8.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Cellulose microcrystalline, sodium alginate, polyvidone, magnesium stearate, water purified, hypromellose, macrogol 400, macrogol 6000, talc, titanium dioxide E171, sicopharm green lake, montan glycol wax.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν αναφέρονται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείται σε θερμοκρασία ≤ 25 °C.

Να μη χρησιμοποιείται μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί με 20 δισκία σε blister από PVC/Aluminium foil.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Βλέπε 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε., Λεωφ. Βουλιαγμένης 512, Άλιμος, Αθήνα, ΤΗΛ: 210 9985 222

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

26498/02/4-3-2003

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

6-2-2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ιανουάριος 2009