

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Верапамил Софарма 80 mg филмирани таблетки
Verapamil Sopharma 80 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение I	
Към Рез. №	9900259
Разрешение №	BG/MAM/6-53489
Датум на издаване №	18. 02. 2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа активно вещество верапамил хидрохлорид (*verapamil hydrochloride*) 80 mg.

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат, пшенично нишесте и др.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- *Лечение и профилактика на исхемична болест на сърцето:*
 - хронична стабилна стенокардия;
 - нестабилна стенокардия;
 - вазоспастична стенокардия;
 - стенокардия след прекаран миокарден инфаркт при пациенти без сърдечна недостатъчност, когато не са показани бета-блокери.
- *Лечение и профилактика на ритъмни нарушения:*
 - пароксизмална суправентрикуларна тахикардия (с изключение на WPW-синдром или LG-синдром виж т. 4.3), предсърдно мъждене/трептене с висока камерна честота.
- *Артериална хипертония.*

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата е индивидуална, в зависимост от тежестта на заболяването. Клиничният опит показва, че средната дневна доза при всички показания е между 240 и 360 mg.

Дневната доза не трябва да превишава 480 mg при продължително приложение, въпреки възможността за прием на по-високи дози за кратък период от време.

Няма ограничения относно продължителността на приложение. При продължително приложение приемът на Верапамил Софарма не трябва да бъде преустановяван изведнъж. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата.

Възрастни и деца над 14 годишна възраст:

Исхемична болест на сърцето, пароксизмална суправентрикуларна тахикардия и предсърдно мъждене/трептене

Обичайната дневна доза е от 120 до 480 mg, разделена на три или четири отделни приема.

Артериална хипертония



Обичайната дневна доза е от 120 до 480 mg, разделена в три отделни приема.

При пациенти със стенокардия след прекаран миокарден инфаркт верапамил се назначава след 7-ия ден (от началото на миокардния инфаркт).

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с увредена чернодробна функция, метаболизмът на лекарственото вещество е забавен в по-голяма или по-малка степен в зависимост от тежестта на чернодробната дисфункция. Това потенцира и удължава ефектите на верапамил. Следователно е необходимо повишено внимание при адаптиране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция и започване на лечението с ниски дози (виж точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

Верапамил трябва да се употребява с повишено внимание и при непрекъснато мониториране при пациенти с увредена бъбречна функция (виж точка 4.4).

Педиатрична популация

Деца до 6-годишна възраст

Препоръчвана дневна доза 80–120 mg, разпределена в 2–3 приема.

Деца между 6 и 14-годишна възраст

Препоръчвана дневна доза 80–360 mg, разпределена в 2–4 приема.

Начин на приложение

Таблетките се приемат перорално по време на хранене или непосредствено след това несдъвкани, с достатъчно количество вода (да не се приемат със сок от грейпфрут).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества изброени в точка 6.1;
- Кардиогенен шок;
- Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване под 35% и/или белодробно вклинено налягане над 20 mmHg (освен ако е причинено от вторична суправентрикуларна тахикардия, изискваща терапия с верапамил);
- Синдром на болния синусов възел (с изключение на пациенти с функциониращ кардиостимулатор);
- AV блок II или III степен (с изключение на пациенти с функциониращ кардиостимулатор);
- Едновременно приложение с ивабрадин (виж точка 4.5);
- Предсърдно трептене и/или мъждене и наличие на допълнителни проводни пътища в миокарда (WPW-синдром, LGL-синдром);

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Остър миокарден инфаркт

Да се използва с повишено внимание при остър миокарден инфаркт, усложнен с брадикардия, изразена хипотония или лява вентрикуларна дисфункция.

Сърдечен блок/Първа степен атрио-вентрикуларен блок/Брадикардия/Асистолия

Верапамил засяга атрио-вентрикуларния (AV) и синусовия възел (SA) и може да удължи атриовентрикуларното време на провеждане. Да се използва с повишено внимание, тъй като



развитието на втора или трета степен AV блок (противопоказание) или унифасцикуларен, бифасцикуларен или трифасцикуларен бедрен блок изискват спиране на следващите дози верапамил и прилагане на подходяща терапия, ако е необходимо.

Верапамил засяга AV и SA възела и може да предизвика втора или трета степен AV блок, брадикардия, и в много редки случаи асистолия. Това е по-вероятно да се случи при пациенти със синдром на болния синусов възел, по-често при възрастни пациенти.

Асистолията при пациенти, различни от тези със синдром на болния синусов възел, обичайно е с кратка продължителност (няколко секунди или по-малко), със спонтанно възстановяване на ритъма на AV-възела или нормалния синусов ритъм. Ако това не се случи незабавно, трябва да се започне веднага подходящо лечение (виж точка 4.8).

Антиаритмици, бета-блокери

Взаимно потенциране на сърдечно-съдовите ефекти (по-висока степен на AV-блок, в по-висока степен на намаляване на сърдечната честота, отключване на сърдечна недостатъчност и потенциране на хипотония). Наблюдавана е асимптоматична брадикардия (36 удара в минута при пациент с блуждаещ предсърден пейсмейкър, получаващ едновременно капки за очи тимолол (бета адренергичен блокер) и перорален верапамил.

Дигоксин

Да се намали дозата на дигоксин, ако дигоксин се прилага едновременно с верапамил (виж точка 4.5).

Сърдечна недостатъчност

Пациенти със сърдечна недостатъчност с фракция на изтласкване по-висока от 35% трябва да бъдат компенсирани преди започване на лечение с верапамил и трябва да бъдат лекувани адекватно по време на приема на верапамил.

Хипотония

Интравенозният верапамил често предизвиква понижаване на кръвното налягане под базовите нива, което често е преходно и асимптоматично, но може да се прояви като замаяност.

HMG-CoA редуктазни инхибитори (виж точка 4.5).

Нарушения на невро-мускулното предаване

Верапамил трябва да се използва с повишено внимание при наличието на заболявания при които е засегнато невро-мускулното предаване (миастения гравис, синдром на Lambert-Eaton, напреднала мускулна дистрофия на Дюшен).

Бъбречно увреждане

Големи сравнителни изпитвания са показали, че увредената бъбречна функция няма ефект върху фармакокинетиката на верапамил, въпреки това няколко съобщения посочват, че при пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност верапамил трябва да се прилага с повишено внимание и при строго наблюдение. Верапамил не може да бъде отделен от организма с хемодиализа (виж точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (виж точка 4.2).

Верапамил Софарма съдържа помощно вещество лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат лекарството.



Верапамил Софарма съдържа пшенично нишесте. Пшеничното нишесте може да съдържа глютен, но само незначително количество и поради това се счита безопасно за хора с цьолиакия (глутенова ентеропатия).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболитните *in vitro* изпитвания показват, че верапамил се метаболизира от цитохром P450, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. Установено е, че верапамил е инхибитор на ензимите от групата на CYP3A4 и P-гликопротеин (P-gp). Съобщавани са клинично значими взаимодействия с инхибитори на CYP3A4, водещи до повишаване на плазмените нива на верапамил, за разлика от индукторите на CYP3A4, които водят до понижаване на плазмените нива. Това налага проследяване на пациентите за наличието на лекарствени взаимодействия.

По-долу са представени възможните лекарствени взаимодействия поради фармакокинетични причини:

Възможни лекарствени взаимодействия, свързани с CYP -450 ензимна система		
Съпътстващ лекарствен продукт	Потенциален ефект върху верапамил или съпътстващия лекарствен продукт	Коментар
Алфа-блокери		
Празозин	↑ C _{max} (~40 %) на празозин без ефект върху неговия полуживот	Допълнителен хипотензивен ефект
Теразозин	↑ AUC (~24 %) и C _{max} на теразозин	
Антиаритмици		
Флекаинид	Минимален ефект върху плазмения клирънс на флекаинид (<~10%); без ефект върху плазмения клирънс на верапамил	виж точка 4.4
Хинидин	↓ ентерален клирънс на хинидин (~35 %)	Хипотония Белодробен едем може да се появи при пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
Антиастматични		
Теофилин	↓ ентерален и системен клирънс~20 %	Понижението на клирънса е било по-слабо при пушачи (~11 %)
Антиконвулсанти/Антиепилептични		
Карбамазепин	↑ AUC (~46 %) на карбамазепин при пациенти с рефрактерна парциална епилепсия	Повишени нива на карбамазепин. Това може да доведе до странични ефекти на карбамазепин като диплопия, главоболие, атаксия или замаяност.
Фенитоин	↓ плазмени концентрации на верапамил	
Антидепресанти		
Имипрамин	↑ AUC (~15 %) на имипрамин	Няма ефект върху нивото на активния метаболит



		дизипрамин
Антидиабетни		
Глибурид	↑ C _{max} (~28 %) и AUC (~26 %) на на глибурид	
Антиподагрозни		
Колхицин	↑ AUC (~2 пъти) и C _{max} (~1,3 пъти) на колхицин	Намаление на дозата на колхицин.(вижте продуктова информация на колхицин)
Антиинфекциозни		
Кларитромицин	Възможно↑ нивата на верапамил	
Еритромицин	Възможно↑ нивата на верапамил	
Рифампицин	↓ AUC (~97 %), C _{max} (~94%), и пероралната бионаличност (~92 %) на верапамил. Няма значима промяна в РК при интравенозно приложение на верапамил.	Може да се намали ефектът на понижаване на кръвното налягане.
Телитромицин	Възможно↑ нивата на верапамил	
Антинеопластични		
Доксорубицин	↑ AUC (~104 %) и C _{max} (~61 %) на доксорубицин при перорално приложение на верапамил	При пациенти с дребноклетъчен карцином на белия дроб
	Няма значима промяна на РК на доксорубицин при интравенозно приложение на верапамил	При пациенти с напреднали неоплазми.
Барбитурати		
Фенобарбитал	↑ (~5 -кратно) на ентералния клирънс на верапамил	
Бензодиазепини и други анксиолитици		
Буспирон	↑ AUC и C _{max} ~3,4 пъти на буспирон	
Мидозолам	↑ AUC (~3 -кратно) и C _{max} (~2 -кратно) на мидозолам	
Бета-блокери		
Метопролол	↑ AUC (~32,5%) и C _{max} (~41%) на метопролол при пациенти с ангина пекторис	виж точка 4.4
Пропранолол	↑ AUC (~65%) и C _{max} (~94%) на метопролол при пациенти с ангина	
Сърдечни гликозиди		
Дигитоксин	↓ общия телесен клирънс (~27%) и екстрареналния (~29 %) на дигитоксина	



Дигоксин	При здрави лица ↑ C _{max} (~44%) C _{12h} (~53%) C _{ss} и AUC (~50%) дигоксин	Да се намали дозата на дигоксина (виж точка 4.4).
<i>H₂-рецепторни антагонисти</i>		
Циметидин	↑ AUC на R- (~25%) и S- (~40%) и съответно ↓ клирънса на R- и S- верапамил	Циметидин намалява клирънса на приложения интравенозно верапамил
<i>Имунологични/Имуносупресори</i>		
Циклоспорин	↑ AUC, C _{max} , C _{ss} с около ~ 45 % на циклоспорин	
Еверолимус	↑ AUC (~3,5 пъти) и C _{max} (~2,3 пъти) на Еверолимус ↑ C _{through} (~2,3 пъти) на верапамил	Може да са необходими определяне на концентрации и адаптиране на дозата на еверолимус
Сирилимус	↑ AUC (~2,2 пъти) на сирилимус S- верапамил ↑ AUC (~1,5 пъти)	Може да са необходими определяне на концентрации и адаптиране на дозата на сирилимус
Такролимус	Възможно ↑ на нивата на такролимус	
<i>Липидо-понижаващи средства (HMG-CoA редуктазни инхибитори)</i>		
Аторвастатин	Възможно ↑ на нивата на аторвастатин; ↑ AUC с ~ 43 % на верапамил	Следва допълнителна информация
Ловастатин	Възможно ↑ на нивата на ловастатин; ↑ AUC (~ 63%) и C _{max} (~ 32%) на верапамил	
Симвастатин	↑ AUC (~ 2,6кратно) и C _{max} (~ 4,6кратно) на симвастатин	
<i>Антагонисти на серотониновите рецептори</i>		
Алмотриптан	↑ AUC (~20%) и ↑ C _{max} - (~24%) на алмотриптан	
<i>Урикозурични</i>		
Сулфинпиразон	↑ ентeралния клирънс (~3кратно) и ↓ бионаличността (~60%) на верапамил Няма промяна в РК при интравенозно приложение на верапамил	Може да се намали ефектът на понижаване на кръвното налягане
<i>Други</i>		
Сок от грейпфрут	↑ AUC на R - (~49%) S- (~37%) верапамил и ↑ C _{max} на R - (~75%) S- ↓ AUC верапамил	Времето на полуживот на бъбречния клирънс не са засегнати. Сок от грейпфрут не трябва да се приема с верапамил.
Жълт кантарион	↓ AUC на R- (~78%) и S- (~80%) верапамил и съответно понижаване на C _{max}	



Други лекарствени взаимодействия и допълнителна информация относно лекарствените взаимодействия

- Едновременното приложение на верапамил с ивабрадин е противопоказано, тъй като води до допълнително понижаване на сърдечната честота (виж точка 4.3).
- Вследствие на метаболитния инхибиторен потенциал на някои от противовирусните лекарствени продукти при HIV, като ритонавир, плазмените концентрации на верапамил могат да се повишат. Необходимо е повишено внимание или намаляване дозата на верапамил.
- Докладвана е повишена чувствителност към ефектите на лития (невротоксичност) по време на едновременното приложение на верапамил и литий, без да има промяна или повишаване на серумните нива на лития. Добавянето на верапамил е довело до намаляване на серумните нива на лития при пациенти, които са на дългосрочна терапия с литий. Пациенти, които получават двете лекарства, трябва да бъдат наблюдавани внимателно.
- Клинични данни и проучвания при животни показват, че ефектът на невро-мускулните блокери (кураре-подобен и деполяризиращ) може да бъде потенциран от верапамил. Може да е необходимо да се понижи дозата на верапамил и/или дозата на невро-мускулните блокери, когато се използват едновременно.
- При едновременно приложение с ацетилсалицилова киселина се наблюдава повишена склонност към кървене.
- Едновременната употреба с етанол води до повишаване на плазмените нива на етанола.
- Лечението с HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин, аторвастатин или ловастатин) при пациенти, които приемат верапамил, трябва да започне с възможно най-ниската доза, която след това постепенно да се повишава. Ако при пациенти, които вече приемат някакъв HMG-CoA редуктазен инхибитор (напр. симвастатин, аторвастатин или ловастатин) трябва да се добави верапамил, е необходимо обмисляне на възможността за понижаване дозата на статина и последващо ново титриране според серумните концентрации на холестерола.
- Флувастатин, правастатин и розувастатин не се метаболизират от CYP3A4 и е по-малко вероятно да взаимодействат с верапамил.
- При едновременната употреба на перорална форма на верапамил и дабигатран етекзилат (150 mg), P-гликопротеинов (P-gp) субстрат, нивата на C_{max} и AUC на дабигатрана се повишават, но степента на тези промени е различна в зависимост от времето между приема на двете лекарства и лекарствената форма на верапамила. При прием на 120 mg верапамил с незабавно освобождаване един час преди приема на дабигатран етекзилат, C_{max} и AUC на дабигатрана се увеличават с 180% и с 150 % съответно. При прием на верапамил 2 часа след дабигатран етекзилат не са наблюдавани значими взаимодействия (нивата на C_{max} и AUC се увеличават с 10% и с около 20% съответно).
Приложението на верапамил едновременно с дабигатран етекзилат трябва да става под строг лекарски контрол, особено при поява на кървене и при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност.
- Едновременното приложение на верапамил с метформин може да намали ефикасността на метформин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на верапамил при бременни жени. Верапамил преминава плацентата и е измерен в кръвта от пъпната връв. Проучванията при животни не показват директно или индиректно увреждащи ефекти по отношение на репродуктивната токсичност. Поради това, че репродуктивните проучвания не винаги са предсказуеми за отговора при хора, верапамил трябва да се използва по време на бременност само в случаите на абсолютна необходимост (виж точка 5.3).

Кърмене



Верапамил и неговите метаболити се отделят в човешката кърма. Ограничени данни при хора при перорално приложение са показали, че релативната доза на верапамил при кърмачето е относително ниска (0,1-1% от майчината перорална доза) и използването на верапамил може да е съвместимо с кърменето.

Рискът за новороденото/кърмачето не може да бъде изключен. Поради възможността за сериозни нежелани лекарствени реакции при кърмените деца, това лекарство трябва да се използва по време на кърменето само ако е от съществено значение за благополучието на майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В зависимост от индивидуалния отговор Верапамил Софарма може да забави реакциите до степен да наруши способността за шофиране, управление на машини или работа при опасни условия. Това важи особено за началото на лечението, при повишаване на дозата, при смяна на терапията с друг лекарствен продукт и при едновременна употреба с алкохол. Верапамил Софарма може да повиши нивата на алкохол в кръвта и да забави неговото елиминиране. Следователно ефектите на алкохола могат да бъдат засилени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-долу е представена честотата и системно-органната класификация на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции. Оценката на честотата е направена както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1000 до <1/100); редки (>1/10000 до <1/1000); много редки (<1/10000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Верапамил се характеризира с много добра поносимост когато в началото на терапията дозите се титрират. Възможните нежелани реакции при приложение на верапамил са следните:

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са били главоболие, замаяност, стомашно-чревни нарушения (гадене, констипация и коремна болка), както и брадикардия, тахикардия, палпитации, хипотония, горещи вълни, периферен оток и умора.

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: свръхчувствителност.

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, замаяност;

Редки: парестезии, тремор;

С неизвестна честота: екстрапирамидни нарушения, парези (тетрапареза)¹, припадъци.

Психични нарушения:

Редки: сънливост;

С неизвестна честота: нервност.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Редки: тинитус;

С неизвестна честота: вертиго.

Сърдечни нарушения:

Чести: брадикардия;

Нечести: палпитации, тахикардия;

С неизвестна честота: AV блок (I, II, III, степен), сърдечна недостатъчност, синусов арест, синусова брадикардия, асистолия.



Съдови нарушения:

Чести: хипотония, горещи вълни.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене, запек;

Нечести: коремна болка;

Редки: повръщане;

С неизвестна честота: коремен дискомфорт, илеус, гингивална хиперплазия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: хиперхидрозис;

С неизвестна честота: ангионевротичен оток, Stevens-Johnson синдром, еритема мултиформе, алопеция, сърбеж, пурпура, макулопапуларен обрив, уртикария.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

С неизвестна честота: артралгия, миалгия, мускулна слабост.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

С неизвестна честота: еректилна дисфункция, гинекомастия, галакторея.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: периферен оток;

Нечести: умора.

Нарушения на метаболизма:

С неизвестна честота: хиперкалиемия.

Изследвания:

С неизвестна честота: повишение на чернодробните ензими, повишение на кръвните нива на пролактина, трансаминазите, алканата фосфатаза.

¹Докладван е един случай на парализа (тетрапареза), свързана с едновременното приложение на верапамил и колхицин. Това може да се дължи на преминаването на колхицин през кръвно-мозъчната бариера в резултат на инхибиране на CYP3A4 и P-gp от верапамил (виж точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. Дамян Груев № 8, 1303 София, тел: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране: Хипотония, брадикардия до високостепенен AV-блок и синусов арест, хипергликемия, ступор, метаболитна ацидоза и остър респираторен дистрес синдром. Съобщавани са и случаи с фатален изход в резултат на предозиране.

Лечение: Лечението при предозиране на верапамил трябва да бъде предимно поддържащо и индивидуализирано. Бета-адренергична стимулация и/или парентералното прилагане на калций инжекции (калциев хлорид) са били ефективно използвани при лечение на преднамерено предозиране с перорален верапамил. Клинично значимите хипотеизивни реакции или високо-степенен AV блок трябва да се лекуват с вазопресорни или антиаритмични лекарства. При асистолията трябва да се използват обичайните мерки, включително бета-адренергична



стимулация (напр. изопротеренол хидрохлорид), други вазопресорни лекарства или кардиопулмонална реанимация.

Верапамил не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни блокери на калциевите канали, фенилалкиламинови производни. АТС код: CO8DA01.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Верапамил блокира трансмембранното навлизане на калциевите йони (възможно е да инхибира и натриевия йон) в проводните и контрактилни мускулни клетки на сърцето и гладкомускулните клетки на съдовете. Изглежда, че антиаритмичният ефект на верапамил се дължи на неговите ефекти върху бавните канали в клетките на сърдечната проводна система. Електрическата активност през сино-атриалния (SA) и атрио-вентрикуларния (AV) възел зависи в значителна степен от калциевия инфлукс през бавните канали. Чрез инхибиране на този инфлукс, верапамил забавя AV провеждането и удължава ефективния рефракторен период в AV възела по начин, свързан с честотата. Този ефект довежда до намаляване на вентрикуларната честота при пациенти с предсърдно трептене и/или предсърдно мъждене и до бърз вентрикуларен отговор. Чрез прекъсване на реентру механизма на AV възела, верапамил може да възстанови нормалния синусов ритъм при пациенти с пароксизмална вентрикуларна тахикардия, включително Wolff-Parkinson-White синдром. Верапамил няма ефекти върху проводимостта на допълнителните байпас пътища.

Клинична ефикасност и безопасност

Верапамил не променя нормалния камерен акционен потенциал или интра-вентрикуларното време на провеждане, но потиска амплитудата, скоростта на деполяризация и провеждането в потиснатите предсърдни влакна.

В изолирано сърце на заек, концентрациите на верапамил, които значително повлияват влакната на SA възел или влакната в долните и средни области на AV възел имат много малък ефект върху влакната в долния AV възел (NH област) и нямат ефект върху предсърдните акционни потенциали на влакната на снопа на His.

Верапамил не предизвиква периферен артериален спазъм, нито пък променя общите серумни нива на калций.

Верапамил намалява следнатоварването и миокардния контрактилитет. При повечето пациенти, включително тези с органични сърдечни заболявания, отрицателното инотропно действие на верапамил се компенсира чрез намаляване на следнатоварването, като сърдечния индекс обичайно не е намален, но при пациенти с умерена до тежка сърдечна дисфункция (белодробно вклинено налягане над 20 mmHg, фракция на изтласкване под 30%) може да се наблюдава остро влошаване на сърдечната недостатъчност. Пикът на терапевтичния ефект се появява от 3 до 5 минути след болус инжекция на верапамил.

Най-често използваните интравенозни дози от 5 до 10 mg верапамил довеждат обикновено до преходно, асимптоматично намаляване на нормалното системно артериално налягане, системното съдово съпротивление и контрактилитет, левокамерното налягане на пълнене е леко повишено.

5.2 Фармакокинетични свойства

Верапамилният хидрохлорид е рацемична смес, състояща се от равни части на R-енантиомер и S-енантиомер. Верапамил се метаболизира екстензивно. Норверапамил е един от 12 метаболити



откриващи се в урината, има 10 до 20% от фармакологичната активност на верапамил и представлява 6% от екскретираното лекарство. Равновесните плазмени концентрации на норверапамил и верапамил са подобни. Равновесното състояние се достига след 3 до 4 дни след многократно приложение, веднъж дневно.

Абсорбция

Над 90% от верапамил се абсорбира бързо в тънките черва след перорално приложение. Средната системна бионаличност на непромененото вещество след еднократна доза верапамил с незабавно освобождаване е 22%, а при верапамил с удължено освобождаване е приблизително 33%, което се дължи на екстензивния first-pass метаболизъм.

При многократно приложение бионаличността е около два пъти по-висока. Пикови плазмени нива на верапамил се достигат от 1 до 2 часа след приложението на формите с незабавно освобождаване и от 4 до 5 часа след прилагане на формите с удължено освобождаване. Пиковите плазмени концентрации на норверапамил се достигат приблизително от 1 до 2 часа след прилагане на формите с бързо освобождаване и от 4 до 5 часа след прилагане на формите с удължено освобождаване. Наличието на храна няма ефект върху бионаличността на верапамил.

Разпределение

Верапамил е широко разпределен в тъканите на тялото, обемът на разпределение е между 1,8-6,8 l/kg в здрави лица. Свързването с плазмените протеини е приблизително 90%.

Биотрансформация

Верапамил се метаболизира екстензивно. *In vitro* метаболитни проучвания показват, че верапамил се метаболизира чрез цитохром P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. При здрави мъже, перорално приложеният верапамил се метаболизира екстензивно в черния дроб, с установени 12 метаболити, повечето от които в много ниски концентрации. Основните метаболити са идентифицирани като различни N и O-деалкилирани продукти на верапамил. От тези метаболити, само норверапамил има значим фармакологичен ефект (приблизително 20% от изходното съединение), което е наблюдавано в проучване с кучета.

Елиминиране

След интравенозна инфузия, верапамил се елиминира би-експоненциално, с ранна бърза разпределителна фаза (полуживот около 4 минути) и бавна елиминационна терминална фаза (полуживот около 2 до 5 часа).

След перорално приложение времето на полуелиминиране е 3 до 7 часа. За 24 часа с урината се екскретира 50% от приложената доза, а в рамките на 5 дни - 70% от приложената доза. До 16% се екскретира с изпражненията. Около 3 до 4% от екскретираното през бъбреците лекарство е в непроменен вид. Общият клирънс на верапамил е почти толкова висок колкото чернодробния кръвен поток, приблизително 1 l/h/kg (в интервал 0.7-1,3 l/h/kg).

Специални популации

Педиатрична популация

Налична е ограничена информация за фармакокинетиката в педиатричната популация. След интравенозно дозиране, средният полуживот на верапамил е бил 9,17 часа и средният клирънс е бил 30 l/h, докато той е около 70 l/h за възрастен с тегло 70 kg. Равновесните плазмени концентрации в известна степен са по-ниски в педиатричната популация след перорално дозиране, в сравнение с тези при възрастни.

Пациенти в старческа възраст

Възрастта може да повлияе фармакокинетиката на верапамил при пациенти с хипертония. Елиминационният полуживот може да бъде удължен при пациенти в старческа възраст. Установено е, че антихипертензивният ефект на верапамил не е свързан с възрастта.



Бъбречна недостатъчност

Нарушената бъбречна функция няма ефект върху фармакокинетиката на верапамил, както е показано в сравнителни проучвания при пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност и лица със здрави бъбреци. Верапамил и норверапамил не се отстраняват значимо с хемодиализа.

Чернодробна недостатъчност

Полуживотът на верапамил е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция, дължащо се на ниския перорален клирънс и високия обем на разпределение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивни проучвания при зайци и плъхове при перорални дози верапамил до 1,5 (15 mg/kg/ден) и 6 (60 mg/kg/ден) пъти над пероралната дневна доза, съответно показват, че няма данни за тератогенност. При плъхове обаче, доза многократно по-висока от тази прилагана при хора е била ембриотоксична и е забавила феталния растеж и развитие, вероятно поради неблагоприятни ефекти върху майката, които са довели до забавяне увеличаване на теглото ѝ. Тази перорална доза е причинила също хипотония при плъхове. При бременни жени не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Пшенично нишесте
Целулоза микрокристална
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат
Повидон
Коповидон
Титанов диоксид
Макрогол
Основен бутилметакрилатен съполимер

6.2 Несъвместимости

Не са установени

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

На сухо и защитено от светлина място при температура под 25 °C.

6.5 Данни за опаковката

По 10 филмирани таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио; по 5 блистера в картонена кутия заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Софарма АД, ул. Илиенско шосе 16,
1220 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 9900259/20.08.1999

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20.08.1999
Дата на последно подновяване: 16.10.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2020

