

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20010995

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Код на продукта №
Разпределение № B6/44446-61362
10-01-2023

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Верогалид EP 240 mg таблетки с удължено освобождаване
Verogalid ER 240 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 240 mg верапамилов хидрохлорид (verapamil hydrochloride).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 26,07 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване

Филмирани таблетки с цвят на слонова кост и с форма на капсула, с делителна черта и с вдлъбнато релефно изображение "73|00" от едната страна и "TEVA" от другата.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Верогалид EP е показан за лечение на исхемична болест на сърцето (недостатъчно снабдяване на сърдечния мускул с кислород), включително:

- хронична стабилна ангина пекторис
- нестабилна ангина пекторис (кресчендо ангина, ангина в покой)
- вазоспастична ангина пекторис (ангина на Prinzmetal, вариантна ангина)
- ангина пекторис след инфаркт на миокарда при пациенти без сърдечна недостатъчност, ако приложението на бета-блокери не е показано.

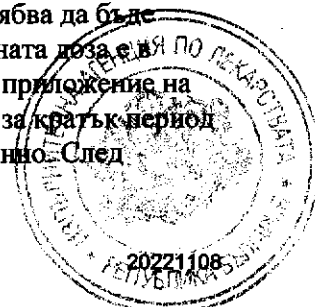
Верогалид EP е показан за лечение на нарушения на сърдечния ритъм при пароксизмална надкамерна тахикардия и предсърдно мъждене/трептене с бързо атриовентрикуларно провеждане (с изключение на синдромите на Wolff-Parkinson-White или Lown-Ganong-Levine).

Верогалид EP е показан за лечение на повишено артериално налягане (хипертония).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата на верапамил под формата на таблетки с удължено освобождаване трябва да бъде определена индивидуално. Дългогодишният клиничен опит показва, че средната доза е в диапазона между 240 mg и 360 mg за всички показания. При продължително приложение на продукта, дневната доза не трябва да надвишава 480 mg; все пак е възможно за кратък период от време да се прилага по-висока доза. Продуктът може да се прилага постоянно. След



продължително приложение на Верогалид EP 240 mg, терапията не трябва да се прекратява внезапно, а след постепенно понижаване на дозата.

Възрастни

Дневна доза от 120 mg до 480 mg, приета в една или две отделни дози.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на верапамил са установени при деца

- до 6 годишна възраст: дневна доза от 80-120 mg верапамил, приета в 2 до 3 отделни дози
- 6-14 годишна възраст: дневна доза от 80-360 mg верапамил, приета в 2 до 4 отделни дози.

Бъбречно увреждане

Наличните към момента данни са описани в точка 4.4. Верапамил трябва да се употребява с повишено внимание и при непрекъснато мониториране при пациенти с увредена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

При пациенти с увредена чернодробна функция, метаболизмът на лекарството е забавен в по-голяма или по-малка степен в зависимост от тежестта на чернодробната дисфункция, което от своя страна 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 (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Перорално приложение.

За предпочитане е продуктът да се прилага по време на хранене или скоро след това.

Таблетките не трябва да се разтрошават или дъвчат. Те трябва да се поглъщат с достатъчно количество течност. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4.3 Противопоказания

Верогалид EP е противопоказан при:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- кардиогенен шок
- атриовентрикуларен (AV) блок 2-ра или 3-та степен (с изключение на пациентите с функциониращ пейсмейкър)
- синдром на болния синусов възел (с изключение на пациентите с функциониращ пейсмейкър)
- синоатриален (SA) блок
- подчертана брадикардия (< 50 удара/min)
- хипотония със систолно артериално налягане под 90 mmHg
- подчертана хипотония или левокамерна недостатъчност
- сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване под 35% и/или белодробно вклинено налягане по 20 mmHg (освен ако е причинено от вторична суправентрикуларна тахикардия, изискваща терапия с верапамил)
- предсърдно мъждене или трептене вследствие на добавъчен проводен път (напр. Wolff-Parkinson-White синдром, синдром на Lown-Ganong-Levine) (поради по-висок риск от камерна тахикардия, включително камерно мъждене)
- комбиниране с ивабрадин (вж. точка 4.5)
- съпътстваща употреба на сок от грейпфрут.



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 левокамерна дисфункция.

Сърдечен блок/първа степен атриовентрикуларен блок/брадикардия/асистолия

Верапамил засяга атриовентрикуларния (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 (вж. точка 4.8).

Антиаритмици, бета-блокери

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

Дигоксин

Да се намали дозата на дигоксин, ако дигоксин се прилага едновременно с верапамил (вж. 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 Верогалид EP.

Хипотония

Интравенозното приложение на 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 (статици) – вижте точка 4.5.

Нарушения на невромускулното предаване

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че големи сравнителни изпитвания показват, че увредената бъбречна функция няма ефект върху фармакокинетиката на верапамил, при пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност, няколко съобщения посочват, че верапамил трябва да се прилага с повишено



внимание и при строго наблюдение при пациенти с увредена бъбречна функция. Верапамил не се диализира.

Чернодробно увреждане

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

Помощни вещества

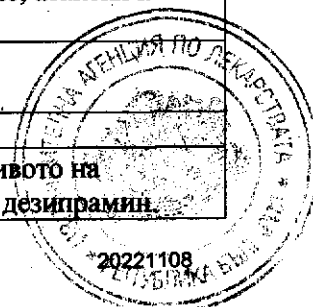
Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 26,07 mg натрий на таблетка, които са еквивалентни на 1,3% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

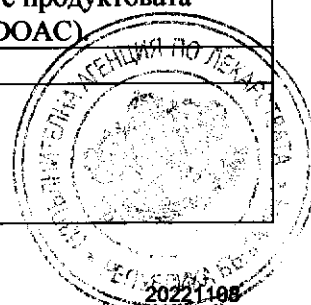
Проучванията *in vitro* са показали участие на цитохром P450, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18 в метаболизма на верапамил. Доказано е, че верапамил инхибира CYP3A4 ензими и Р-гликопротеин (Р-рр). С инхибитори на CYP3A4 са докладвани клинично значими взаимодействия, които са довели до повишаване на плазмените нива на верапамил, както и обратното – индукцията на CYP3A4 е довела до понижаване нивото на верапамил в плазмата. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани по отношение на лекарствените взаимодействия. При едновременно приложение на верапамил с други лекарствени продукти, може да се проявят някои от следните фармакокинетични взаимодействия, представени в таблицата:

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} (~25%) на теразозин	
Антиаритмици		
Флекаинид	Минимален ефект върху плазмения клирънс на флекаинид (<~10%); без ефект върху плазмения клирънс на верапамил	Вижте точка 4.4
Хинидин	↓ перорален клирънс на хинидин (~35%)	Хипотония Белодробен оток може да се появи при пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия.
Антиастматични		
Теофилин	↓ перорален и системен клирънс с ~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 дезипрамин.



Антидиабетни		
Глибурид	↑ C _{max} (~28%) и AUC (~26%) на глибурид	
Антиподагрозни		
Колхицин	↑ AUC (~ 2,0 пъти) и C _{max} (~1,3 пъти) на колхицин	Намаляване на дозата на колхицин (вижте продуктовата информация на колхицин)
Антиинфекциозни		
Кларитромицин	Възможно ↑ нивата на верапамил	
Еритромицин	Възможно ↑ нивата на верапамил	
Рифампицин	↓ AUC (~97%), C _{max} (~94%), перорална бионаличност (~92%) на верапамил. Няма значима промяна в РК при интравенозно приложение на верапамил.	Може да се намали ефекта 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 в РК на доксорубицин при интравенозно приложение на верапамил.	При пациенти с напреднали неоплазми
Барбитурати		
Фенобарбитал	↑ (~5-кратно) на пероралния клирънс на верапамил	
Бензодиазепини и други анксиолитици		
Буспирон	↑ AUC, C _{max} ~3,4 пъти на буспирон	
Мидазолам	↑ AUC (~3 пъти) и C _{max} (~2 пъти) на мидазолам	
Бета-блокери		
Метопролол	↑ AUC (~32,5%) и C _{max} (~41%) на метопролол при пациенти със стенокардия	Вижте точка 4.4
Пропранолол	↑ AUC (~65%) и C _{max} (~94%) на пропранолол при пациенти със стенокардия	
Сърдечни гликозиди		
Дигитоксин	↓ общия телесен клирънс (~27%) и екстрареналния клирънс (~29%) на дигитоксин	
Дигоксин	При здрави лица: ↑ C _{max} (~44%), ↑ C _{12h} (~53%), ↑ C _{ss} (~44%) и ↑ AUC (~50%) на дигоксин	Да се намали дозата на дигоксина. Вижте също точка 4.4
H₂-рецепторни антагонисти		
Циметидин	↑ AUC на R- (~25%) и S- (~40%) на верапамил и съответно ↓ клирънса на R- и S-верапамил	Циметидин намалява клирънса на верапамил след интравенозно приложение на верапамил.

Имунологични/Имуносупресори		
Циклоспорин	↑ AUC, C _{ss} , C _{max} с ~45% на циклоспорин	
Еверолимус	Еверолимус: ↑ AUC (~3,5 пъти) и ↑ C _{max} (~2,3 пъти) Верапамил: ↑ C _{trough} (~2,3 пъти)	Може да са необходими определяне на концентрации и адаптиране на дозата на еверолимус.
Сиролимус	Сиролимус ↑ AUC (~2,2 пъти); S-верапамил ↑ AUC (~1,5 пъти)	Може да са необходими определяне на концентрации и адаптиране на дозата на сиролимус
Такролимус	Възможно ↑ нивата на такролимус	
Липидопонижаващи лекарства (HMG-CoA редуктазни инхибитори)		
Аторвастатин	Възможно ↑ нивата на аторвастатин; ↑ AUC на верапамил с ~43%	Следва допълнителна информация.
Ловастатин	Възможно ↑ нивата на ловастатин; ↑ AUC (~63%) и C _{max} (~32%) на верапамил	
Симвастатин	↑ AUC (~2,6 пъти), C _{max} (~4,6 пъти) на симвастатин	
Антагонисти на серотониновите рецептори		
Алмотриптан	↑ AUC (~20%) и ↑ C _{max} (~24%) на алмотриптан	
Урикозурични		
Сулфинпиразон	↑ пероралния клирънс на верапамил (~3 пъти) и ↓ бионаличността (~60%) на верапамил. Няма промяна в РК при интравенозно приложение на верапамил.	Може да се намали ефекта на понижаване на кръвното налягане.
Антикоагуланти		
Дабигатран	Верапамил – лекарствена форма с незабавно освобождаване: ↑ дабигатран (C _{max} с до 180%) и AUC (с до 150%) Верапамил – лекарствена форма с удължено освобождаване: ↑ дабигатран (C _{max} с до 90%) и AUC (с до 70%)	Рискът от кървене може да се увеличи. Може да е необходимо да се намали дозата на дабигатран, когато се приема заедно с перорален верапамил (вижте продуктова информация на дабигатран).
Други директно действащи перорални антикоагуланти (DOAC)	Повишената абсорбция на DOAC, тъй като те са субстрати на P-гр и ако е приложимо, също така намаленото елиминиране на DOAC, които се метаболизират от CYP3A4, може да повиши системната бионаличност на DOAC.	Някои данни предполагат възможно повишаване на риска от кървене, особено при пациенти с допълнителни рискови фактори. Може да е необходимо да се намали дозата на DOAC, когато се приема с верапамил (вижте продуктова информация на DOAC).
Друго кардиологично лечение		
Ивабрадин	Едновременната употреба с ивабрадин е противопоказана поради ефекта на верапамил за допълнително забавяне на	Вижте точка 4.3.



	сърдечната честота спрямо ивабрадин.	
Други		
Сок от грейпфрут	↑ AUC на R-(~49%) и S- (~37%) верапамил и ↑ C _{max} на R-(~75%) и S- (~51%) верапамил	Времето на полуживот и бъбречният клирънс не са засегнати. Сок от грейпфрут не трябва да се приема с верапамил.
Жълт кантарион	↓ AUC на R-(~78%) и S- (~80%) верапамил със съответното понижение на C _{max}	

Други лекарствени взаимодействия и допълнителна информация относно някои лекарствени взаимодействия

Противовирусни лекарствени продукти срещу HIV

Вследствие на инхибиторния ефект върху метаболизма на някои от HIV антивирусните лекарства като ритонавир, е възможно повишение на плазмените концентрации на верапамил. Необходима е предпазливост или понижаване дозата на верапамил.

Литий

Докладвана е повишена чувствителност към ефектите на лития (невротоксичност) по време на едновременна терапия с верапамил и литий без да има промяна или повишаване на серумните нива на лития. Обаче добавянето на верапамил води до намаляване серумните нива на литий при пациенти, които получават хроничен стабилен перорален литий. Пациенти, които получават двете лекарства трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Мускулни релаксанти (миорелаксанти)

Верапамил усилва ефектите на неполяризиращите миорелаксанти. При едновременна употреба с интравенозен дантролен, верапамил може да предизвика хипотония, депресия на миокарда и хиперкалиемия.

Невромускулни блокери

Клинични данни и проучвания при животни показват, че ефектът на невромускулните 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 невромускулния блокер, когато се използват едновременно.

Ацетилсалицилова киселина

Верапамил може да повиши риска от кръвоизливи.

Алкохол

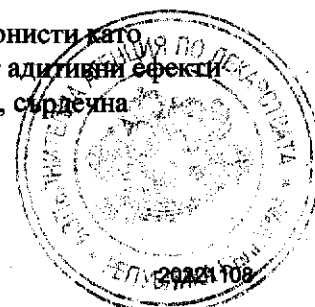
Установено е, че верапамил повишава нивата на алкохола в кръвта и забавя неговото елиминиране.

Метформин

Едновременното приложение на верапамил с метформин може да намали ефикасността на метформин.

Инхалаторни анестетици

При съпътстваща употреба инхалаторните анестетици и калциевите антагонисти като верапамил трябва да бъдат титрирани много внимателно, за да се избегнат адитивни ефекти върху сърдечно-съдовата система (като AV-блок, брадикардия, хипотония, сърдечна недостатъчност).



НМG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Лечението с НМG-CoA-редуктазни инхибитори (напр. симвастатин, аторвастатин или ловастатин) при пациенти, които приемат верапамил трябва да започва с най-ниската възможна доза и да се повишава постепенно. Ако верапамил се добави към терапията на пациенти, които вече приемат НМG-CoA-редуктазни инхибитори, трябва да се обсъди понижаване на дозата на статина и повторно титриране съобразно серумните нива на холестерола.

Установено е, че аторвастатин повишава нивата на верапамил. Въпреки че няма преки *in vivo* клинични доказателства, съществува голяма вероятност верапамил да повлиява значимо фармакокинетиката на аторвастатин по начин сходен на този, при симвастатин или ловастатин. Когато аторвастатин и верапамил се прилагат едновременно е необходимо повишено внимание.

Флувастатин, правастатин и розувастатин не се метаболизират от CYP3A4 и вероятността да взаимодействат с верапамил е много по-малка.

Антихипертензивни продукти

При едновременна употреба на други антихипертензивни лекарствени продукти, може да се очаква усилване на антихипертензивните ефекти. Интравенозното приложение на верапамил може да предизвика адитивен ефект с другите антихипертензивни лекарства, поради което се налага намаляване на дозата на тези продукти.

Дабигатран

Когато перорален верапамил се приема едновременно с дабигатран етексилат (150 mg), P-gp субстрат, C_{max} и AUC на дабигатран се повишават, но величината на това изменение е различна в зависимост от момента на приложение и формата на верапамил. Едновременен прием на верапамил 240 mg с удължено освобождаване по същото време на прием на дабигатран етексилат води до повишаване на експозиция на дабигатран (повишение на C_{max} с около 90% и AUC с около 70%).

Препоръчва се внимателно клинично наблюдение при комбиниране на верапамил с дабигатран етексилат и особено при наличие на кървене, най-вече при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

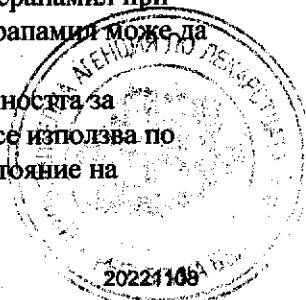
Тератогенни ефекти

Няма достатъчно данни от адекватни и добре контролирани изпитвания за употребата на верапамил при бременни жени. Проучванията при животни не показват директно или индиректно увреждащи ефекти по отношение на репродуктивната токсичност. Поради това, че репродуктивните проучвания при животни не винаги са показателни за отговора при хора, верапамил трябва да се използва по време на бременност само в случаите на абсолютна необходимост. Верапамил преминава плацентарната бариера и може да бъде открит в кръвта на умбиликалната вена. Все пак верапамил може да доведе релаксация на маточната мускулатура и това трябва да се има предвид при термин.

Кърмене

Верапамил и неговите метаболити се отделят в човешката кърма. Ограничени данни при хора при перорално приложение на верапамил показват, че относителната доза на верапамил при кърмачето е 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 кърмачета, верапамил трябва да се използва по време на кърменето, само ако е от съществено значение за здравословното състояние на майката.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

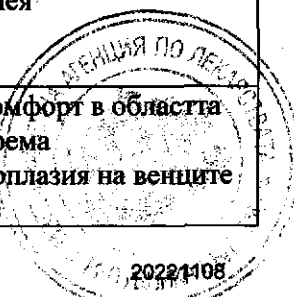
Предимно в началото на терапията или при повишаване на дозата е възможна поява на признаци на нарушена координация, което би могло да има неблагоприятно влияние върху способността на пациентите за шофиране или работа с машини, особено в комбинация с алкохол. Подобно на много други лекарства, верапамил повишава нивата на алкохол в кръвта и забавя неговото елиминиране. Поради това ефектът на алкохола може да бъде по-силно проявен.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани от клинични изпитвания, постмаркетингови наблюдения или клинични изпитвания фаза IV и са представени съгласно системо-органната класификация. Честотата на нежеланите лекарствени реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($> 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($> 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($> 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($\leq 1/10\,000$), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

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

MedDRA-системо-органни класове	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност		Парестезии Тремор	Екстрапирамидни нарушения, парализи (тетрапареза ¹) Припадъци
Нарушения на метаболизма и храненето				Хиперкалиемия
Психични нарушения			Сънливост	
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус	Вертиго
Сърдечни нарушения	Брадикардия	Палпитации Тахикардия		АВ блок (1-ва, 2-ра и 3-та степен) Сърдечна недостатъчност Синусов арест Синусова брадикардия Асистолия
Съдови нарушения	Хипотония Горещи вълни			Еритромегалия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Бронхоспазм Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Запек	Коремна болка	Повръщане	Дискомфорт в областта на корема Хиперплазия на венците Илеус

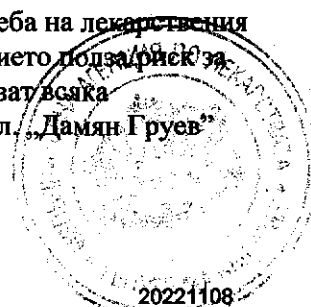


Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хиперхидроза	Ангиедем Оток на глезените Синдром на Stevens-Johnson Еритема мултиформе Алопеция Сърбеж Пурпура Макулопапуларен обрив Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Артралгия Мускулна слабост Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Импотентност (еректилна дисфункция) Галакторея Гинекомастия е наблюдавана при мъже в старческа възраст след продължително лечение с верапамил, която е напълно обратима при спиране на употребата.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Умора		
Изследвания				Обратимо нарушение на чернодробната функция, характеризиращо се с повишение на серумните трансаминази и/или алкалната фосфатаза (най-вероятно като проява на реакция на свръхчувствителност) Повишение на кръвните нива на пролактин

¹ По време на постмаркетинговия период е докладван един случай на парализа (тетрапареза) свързана с едновременното приложение на верапамил и колхицин. Той може да се дължи на преминаването на колхицин през кръвно-мозъчната бариера в резултат на инхибиране на CYP3A4 и P-gp от верапамил (вж. точка 4.5).

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

Симптомите на интоксикация с верапамил зависят от приетото количество, времето когато започват процедурите за дезинтоксикация и миокардния контрактилитет (зависим от възрастта).

Острата интоксикация с верапамил обикновено се проявява със симптоми от страна на сърдечно-съдовата система като остър респираторен дистрес синдром, тежка брадикардия, 1-ва и 2-ра степен AV-блок, тотален AV-блок с пълна AV-дисоциация, хипергликемия, тежка хипотония, метаболитна ацидоза и нарушена перфузия на периферните тъкани със загуба на пулс, цианоза, студени крайници, шок, асистолия и синусов арест. Като следствие на предозиране може да се стигне и до фатален изход.

Лечение

Терапевтичните мерки са в зависимост от момента на приемане на верапамил и вида и тежестта на симптомите на интоксикация.

Общи мерки

Обичайната предпазна мярка е стомашна промивка, дори и повече от 12 часа след поглъщането, ако не се установи стомашно-чревна перисталтика (стомашна сонда). При съмнение за предозиране с верапамил са показани широки мерки за елиминирането му, като провокиране на повръщане, елиминиране на стомашното съдържимо и тънките черва чрез ендоскопия, чревен лаваж, лаксативни средства. Приложими са обичайните реанимационни мерки, като екстраторакален сърдечен масаж, респирация, дефибрилация и/или пейсмейкър.

Специфични мерки

Елиминиране на ефектите върху сърдечно-съдовата система, хипотония или брадикардия. Специфичният антидот е калций, напр. 10-20 ml 10% разтвор на калциев глюконат, приложени интравенозно (2,25 – 4,5 mmol), който може да бъде повторен при необходимост, или да се приложи като венозно-капкова инфузия (напр. 5 mmol/h).

Освен това са необходими и следните мерки

При AV-блок от 2-ра и 3-та степен, синусова брадикардия, асистолия, се прилагат атропин, изопреналин, орципреналин или лечение с пейсмейкър.

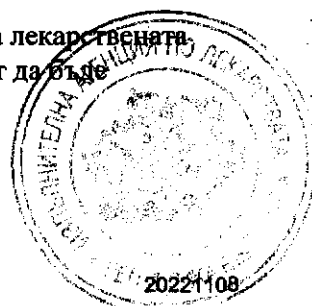
При хипотония: допамин, добутамин, норадреналин.

При признаци за продължаваща миокардна недостатъчност: допамин, добутамин, ако се налага повтарящи се инжекции с калциев глюконат.

Лечението на предозирането е симптоматично. Трябва да се следват обичайните мерки при спешни състояния, като напр. сърдечен масаж, механична вентилация, бета-миметици, интравенозно приложение на калций. При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в подходящо положение и да се прилагат продукти с вазоконстрикторна активност. При развитие на AV-блок може да е необходимо приложението на атропин, изопреналин или поставяне на временен пейсмейкър. При поява на миокардна недостатъчност трябва да се обмисли приложение на допамин, добутамин, сърдечни гликозиди или калциев глюконат. При асистолия е необходимо провеждане на кардиопулмонална ресусцитация. Брадикардията може да се лекува с атропин, изопреналин или пейсмейкър.

Тъй като периодът на абсорбция е по-продължителен, поради естеството на лекарствената форма (таблетки с удължено освобождаване), може да се наложи пациентът да бъде наблюдаван в продължение на 48 часа.

Верапамил не се отстранява с хемодиализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни блокери на калциевите канали с преки ефекти върху сърцето, фенилалкиламинови деривати, АТС код: C08DA01

Механизъм на действие

Верапамил блокира трансмембранното навлизане на калциевите йони (възможно да инхибира и натриевия йон) в проводните и контрактилните мускулни клетки на сърцето и гладкомускулните клетки на съдовете. Изглежда че антиаритмичния ефект на верапамил се дължи на неговите ефекти върху бавните канали в клетките на проводната система на сърцето.

Фармакодинамични ефекти

Електрическата активност през SA и AV възел зависи в значителна степен от калциевия инфлукс през бавните канали. Чрез инхибиране на този инфлукс, верапамил забавя AV провеждането и удължава ефективния рефрактерен период в AV възела, по начин свързан с честотата. Този ефект води до намаляване на вентрикуларната честота при пациенти с предсърдно трептене и/или предсърдно мъждене и до бърз вентрикуларен отговор. Чрез прекъсване на риентри 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 предсърден акционен потенциал или интравентрикуларното 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 възела или влакната в долните и средни области на AV възела имат много малък ефект върху влакната в долния AV възел (NH област) и нямат ефект върху предсърдните акционни потенциали или върху влакната на снопа на His.

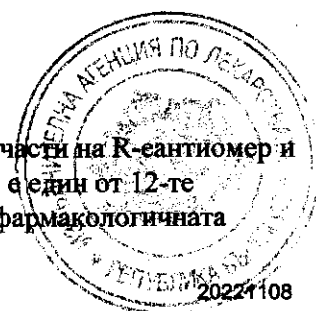
Верапамил не предизвиква периферен артериален спазъм, нито пък променя общите серумни нива на калций.

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 mg до 10 mg верапамил водят обикновено до преходно, асимптоматично намаляване на нормалното системно артериално налягане, системно 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-те метаболити, откриващи се в урината. Норверапамил 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 след многократни дози, веднъж дневно, се достига след 3 до 4 дни.

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 23%, а тази на верапамил с удължено освобождаване е приблизително 32%, което се дължи на екстензивния метаболизъм при първо преминаване през черния дроб. При многократно приложение бионаличността е около два пъти по-висока. Пикови плазмени нива на верапамил се достигат 1 до 2 часа след приложението на формите с незабавно освобождаване и 4 до 5 часа след прилагане на формите с удължено освобождаване. Пиковите концентрации на норверапамил се достигат приблизително 1 и 5 часа след прилагане на формите с незабавно и с удължено освобождаване, съответно. 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 при 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 при кучета.

Елиминиране

След интравенозна инфузия, верапамил се елиминира биекспоненциално, 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 полуживот 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 екскретират с изпражненията. Около 3 до 4% от екскретираното през бъбреците лекарство е в непроменен вид. Общият клирънс на верапамил е почти толкова висок колкото чернодробният кръвен поток, приблизително 1 l/h/kg (в интервал 0,7-1,3 l/h/kg).

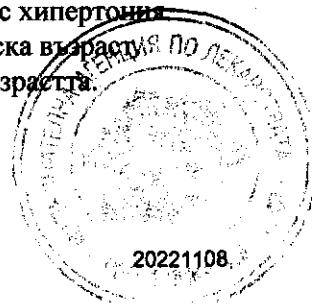
Специални популации

Педиатрична популация

Налична е ограничена информация за фармакокинетиката в педиатрична популация. След интравенозно дозиране, средният полуживот на верапамил е 9,17 часа и средният клирънс е 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.

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 големия обем на разпределение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са репродуктивни проучвания при зайци и плъхове при перорални дози верапамил до 180 mg/m²/ден и 360 mg/m²/ден (в сравнение с максимална препоръчителна дневна доза при хора 300 mg/m²) и те не са показали данни за тератогенност. При плъхове, обаче, доза, подобна на тази клинична доза (360 mg/m²), е ембриотоксична и забавя растежа и развитието на плода. Тези ефекти настъпват при наличие на токсичност за майката (която води до намалена консумация на храна и забавяне наддаването на тегло на майката). Доказано е също, че тази перорална доза е причинила хипотония при плъхове. Адекватни и добре контролирани проучвания не са провеждани при бременни жени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев алгинат
Микрокристална целулоза
Повидон
Магнезиев стеарат
Опадрай YS-1-7006 жълт
Опадрай YS-5-12577 безцветен

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

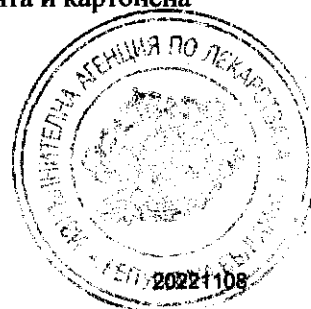
Полиетиленова опаковка с алуминиево капаче и етикет, листовка за пациента и картонена кутия.

Опаковки от 10, 30 и 100 таблетки.

PVC/PVDC/Алуминиеви блистери x 10 и 30 таблетки.

Полиетиленова опаковка x 30 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20010995

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

Дата на първо разрешаване: 11 октомври 2001 г.
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

