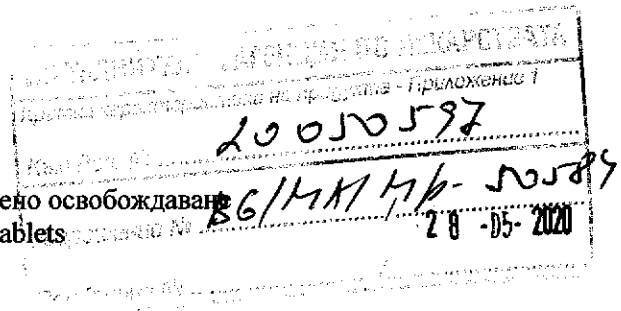


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Верапамил – Чайкафарма 240 mg таблетки с удължено освобождаване
Verapamil-Tchaikapharma 240 mg prolonged release tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 240 mg Верапамил хидрохлорид.
За пълния списък на помощните вещества, виж т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване.
Продълговати, сини, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Верапамил е показан при възрастни, новородени, кърмачета, деца и юноши.

Верапамил е показан за лечение на исхемична болест на сърцето (състояния, характеризирани се с недостатъчно снабдяване на сърдечния мускул с кислород), включващо:

- Хронична стабилна ангина пекторис;
- Нестабилна ангина пекторис (кресчендо ангина, ангина в покой);
- Вазоспастична ангина пекторис (ангина на Prinzmetal, вариантна ангина);
- Ангина след инфаркт на миокарда при пациенти без сърдечна недостатъчност, в случай че приложението на бета-блокери не е показано.

Верапамил е показан за лечение на нарушения на сърдечния ритъм при пароксизмална надкамерна тахикардия и предсърдно мъждене/трептене с бързо атрио-вентрикуларно провеждане с изключение на синдромите на *Wolff-Parkinson-White* или *Lown-Ganang-Levine*.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата на верапамил трябва да бъде индивидуално определена в зависимост от тежестта на заболяването. Дългогодишният клиничен 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 че могат да се използват по-високи дози за кратък период от време. Няма ограничения относно продължителността на приложението. При продължително приложение, приемът на верапамил не трябва да бъде преустановяван изведнъж. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата.

Възрастни

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

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

Хипертония

Дневна доза от 120 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

За перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат без да се смучат или дъвчат, с достатъчно количество течност, за предпочитане по време на хранене или скоро след това.

4.3 Противопоказания

Верапамил е противопоказан при:

- свръхчувствителност към активното вещество (верапамил хидрохлорид) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- кардиогенен шок
- втора или трета степен атрио-вентрикуларен блок (с изключение на пациентите с функциониращ пейсмейкър)
- синдром на болния синусов възел (с изключение на пациентите с функциониращ пейсмейкър)
- 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)
- предсърдно мъждене/трептене при наличие на допълнителен проводен път (напр. синдром на Wolff-Parkinson-White, синдром на Lown-Ganong-Levine). Тези пациенти са с риск за развитие на камерна тахиаритмия, включително камерно мъждене, ако е приложен верапамил.
- комбинация с ивабрадин (вж. точка 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“).

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.

Сърдечна недостатъчност

Пациентите 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.

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



Верапамил засяга атрио-вентрикуларния (AV) и синусовия възел (SA) и може да удължи атрио-вентрикуларното 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. Вижте точка „Нежелани лекарствени реакции“.

Антиаритмици, бета-блокери

Взаимно потенциране на сърдечно-съдовите ефекти (по-висока степен на AV блок, в по-висока степен намаляване на сърдечната честота, отклоняване на сърдечната 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. Вижте точка 4.5.

Хипотония:

Понякога фармакологичното действие на верапамил може да предизвика понижаване на кръвното налягане под базовите нива, което често е преходно и асимптоматично, но може да предизвика замаяване.

HMG-CoA редуктазни инхибитори („Статини“) – вижте 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).

Други

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че големи сравнителни изпитвания са показали, 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 строго наблюдение при пациенти с увредена бъбречна функция. Верапамил не може да бъде отделен от организма с хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (вж. също точка 4.2 и дозировка при чернодробно увреждане).

Помощни вещества

Натрий

Верапамил-Чайкафарма 240 mg съдържа 37.1 mg натрий на таблетка, еквивалентни на препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастни.



Лактоза

Верапамил-Чайкафарма съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, лактозен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействия 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 CYP3A, които водят до повишаване на плазмените нива на верапамил, за разлика от индукторите на CYP3A4, които водят до понижаване на плазмените нива на верапамил. Това налага проследяване на пациентите за наличието на лекарствени взаимодействия. Едновременното приложение на верапамил и лекарство, което се метаболизира предимно от CYP3A4 или е субстрат на P-gp, може да бъде свързано с повишаване на концентрацията на лекарството, което може да засили или удължи както терапевтичните ефекти, така и нежеланите реакции на съпътстващото лекарство.

На таблицата по-долу са представени възможните лекарствени взаимодействия поради фармакикинетични причини:

Възможни лекарствени взаимодействия		
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 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“.
Хинидин	↓ перорален клирънс на хинидин (~35%)	Хипотония. Може да се появи белодробен оток при пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия.
Антиасматични		
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	Намаление 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%) и 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-кратно) и C_{max} (~2-кратно) на мидазолам	
Бета-блокери		
Метопролол	↑ AUC (~32,5%) и C_{max} (~41%) на метопролол при пациенти с ангина	Вижте точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки“
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 дигоксин. Вижте също точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки“
H2-рецепторни антагонисти		
Циметидин	↑ AUC на R- (~25%) и S- (~40%) на верапамил и съответно ↓	Циметидин намалява клирънса на верапамил след интравенозно приложение на верапамил.
Имунологични/Имуносупресори		
Циклоспорин	↑ AUC, C_{ss} , C_{max} с около ~45% на циклоспорин	



Еверолимус	Еверолимус: ↑ AUC (~3,5 пъти) и ↑ C _{max} (~2,3 пъти); Верапамил: ↑ C _{trough} (~2,3 пъти)	Може да е необходимо определяне на концентрации и адаптиране на дозата на еверолимус
Сиролимус	Сиролимус ↑ AUC (~2,2 пъти); S-верапамил ↑ AUC (~1,5 пъти)	Може да е необходимо определяне на концентрации и адаптиране на дозата на сиролимус
Такролимус	Възможно ↑ нивата на такролимус	
Липидо-понижаващи лекарства (HMG-CoA редуктазни инхибитори)		
Аторвастатин	Възможно ↑ нивата на аторвастатин; ↑ AUC с ~43% на верапамил	Следва допълнителна информация
Ловастатин	Възможно ↑ нивата на ловастатин; ↑ AUC (~63%) и C _{max} (~32%) на верапамил	
Симвастатин	↑ AUC (~2,6-кратно), C _{max} (~4,6-кратно) на симвастатин	
Антагонисти на серотониновите рецептори		
Амлотриптан	↑ AUC (~20%) и ↑ C _{max} (~24%) на амлотриптан	
Урикозурични		
Сулфинпиразон	↑ пероралния клирънс (~3-кратно) 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 около 180%) и AUC (с около 150%) Верапамил-лекарствена форма с удължено освобождаване: ↑ дабигатран (C _{max} с около 90%) и AUC (с около 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 указанията за дозиране на дабигатран).
Други директно действащи перорални антикоагуланти (DOACs)	Повишена абсорбция на DOACs, тъй като те са субстрати на P-gp, и ако е приложимо, също така намаленото елиминиране на DOACs, които се метаболизират от CYP3A4, може да повиши системната бионаличност на DOACs.	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 указанията за дозиране на DOACs).
Друго кардиологично лечение		
Ивабрадин	Едновременната употреба с ивабрадин е противопоказана поради ефекта на верапамил за допълнително забавяне на сърдечната честота спрямо ивабрадин.	Вижте точка 4.3 „Противопоказания“
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 и съответно понижение на C _{max}	

Други лекарствени взаимодействия и допълнителна информация относно лекарствените взаимодействия

Противовирусни лекарствени продукти срещу HIV

В следствие 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 на 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 повишение 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. Пациентите, които получават двете лекарства трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Невро-мускулни блокери

Клинични данни и проучвания при животни показват, че ефектът на невро-мускулни блокери (кураре-подобен и деполяризиращ) може да бъде потенциран от верапамил. Може да е необходимо да се намали дозата на верапамил и/или дозата на невро-мускулния блокер, когато се използват едновременно.

Ацетилсалицилова киселина

Повишена склонност към кървене.

Етанол (алкохол)

Повишаване на плазмените нива на етанола.

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Лечението с HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин, аторвастатин или ловастатин) при пациенти, които приемат верапамил, трябва да започне с възможно най-ниска 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 на 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.

Антихипертензивни лекарства, диуретици, вазодилататори

Потенциране на хипотензивния ефект.

Дабигатран

При едновременно приложение на перорален верапамил с дабигатран етексилат (150 mg), който е субстрат на P-гликопротеин, се увеличават C_{max} и AUC на дабигатран, но степента на тази промяна се различава в зависимост от времето между приемите и лекарствената форма на верапамил. Едновременното приложение на верапамил 240 mg с удължено освобождаване не



едно и също време с дабигатран етексилат води до увеличена експозиция на дабигатран (увеличаване на C_{max} с около 90% и на AUC с около 70%).

Препоръчва се строго клинично наблюдение, когато верапамил се комбинира с дабигатран етексилат и особено в случай на кървене, най-вече при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Тератогенни ефекти

Няма проведени достатъчно показателни или контролирани проучвания за употребата на верапамил при бременни жени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни увреждащи ефекти върху репродуктивната функция. Тъй като изследванията върху животни не винаги дават правилна представа какво да се очаква при хора, това лекарство трябва да се използва по време на бременност само ако е крайно наложително. Верапамил преминава през плацентната бариера и при раждане може да бъде открит в кръвта на пъпната връв (виж т. 5.3).

Кърмене

Верапамил и неговите метаболити се отделят в човешката кърма. Ограничени данни при хора при перорално приложение на верапамил са показали, че относителната доза на верапамил при кърмачето е ниска (0,1-1% от майчината перорална доза) което е доказателство, че приемането на верапамил представлява минимален риск за новороденото.

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

Поради антихипертензивния си ефект и в зависимост от индивидуалната чувствителност, верапамил може да повлияе реакциите до степен да наруши способността за шофиране или работа с машини, както и възможността за работа в потенциално опасни ситуации. Това важи особено в началото на лечението, при повишаване на дозата, при преминаването от един към друг лекарствен продукт, както и при едновременното консумиране на алкохол. Следователно ефектите на алкохола може да бъдат засилени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следващите нежелани лекарствени реакции са доказани с верапамил от клинични изпитвания, пост-маркетингови наблюдения или клинични изпитвания фаза IV и са представени съгласно системно-органната класификация. Честотата се дефинира както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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.

Нежеланите лекарствени реакции, докладвани от клинични изпитвания с верапамил и маркетинговите наблюдения:



MedDra-база данни на систево-органи класове	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност		Парестезии Тремор	Екстрапирамидни нарушения, парализи (тетрапарализа) ¹ Припадъци
Нарушения на метаболизма и храненето				Хиперкалиемия
Психични нарушения			Сънливост	
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус	Вертиго
Сърдечни нарушения	Брадикардия	Палпитации Тахикардия		Атрио-вентрикуларен блок (1-ва, 2-ра и 3-та степен), Сърдечна недостатъчност, Синусов арест, Синусова брадикардия, Асистолия
Съдови нарушения	Хипотония Горещи вълни			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Бронхоспазъм, 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, Синдром на Стивън-Джонсън, Еритема мултиформе, Алоpecia, 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				Еректилна дисфункция Гинекомастия Галакторея



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Умора		
Изследвания				Повишение на чернодробните ензими Повишение на пролактина в кръвта

¹По време на пост-маркетинговия период е докладван 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 СУР3А4 и Р-гр от верапамил. Вижте точка „Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“.

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 национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ №8, 1303 София
Тел.: + 359 28903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Хипотония, брадикардия до високостепенен АВ-блок и синусов арест, хипергликемия, ступор и метаболитна ацидоза. Съобщавани са и случаи с фатален изход в резултат на предозиране.

Лечение

Лечението при предозиране с верапамил трябва да бъде предимно поддържащо и индивидуализирано. Бета-адренергична стимулация и/или парентерално прилагане на калций инжекции (калциев хлорид) са били ефективно използвани при лечение на преднамерено предозиране с перорален верапамил. Клинично значимите хипотензивни реакции или високостепенен АВ блок трябва да се лекуват с вазопресорни лекарства или поставяне на пейсмейкър, съответно. При асистолията трябва да се използват обичайните мерки, включително бета-адренергична стимулация (напр. изопротеренол хидрохлорид), други вазопресорни лекарства или кардио-пулмонална реанимация. Поради възможността за забавена абсорбция при приложението на формите с удължено освобождаване, пациентите трябва да бъдат под наблюдение и хоспитализация до 48 часа. Верапамил не се отстранява чрез 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 калциевите канали. Той инхибира калциево-йонния инфлукс (блокър със забавящо действие или калциево-йонен антагонист), който оказва фармакологичното си действие чрез модулиране на инфлукса на калциеви йони през клетъчната мембрана на



артериалната гладка мускулатура, също както и на проводните и контрактилните миокардни клетки.

Фармакодинамични ефекти

Електрическата активност през сино-атриалния (SA) и атрио-вентрикуларния (AV) възел зависи в значителна степен от калциевия инфлукс през бавните канали. Чрез инхибиране инфлукса на калций, верапамил удължава ефективния рефрактерен период в атрио-вентрикуларния възел и забавя атриовентрикуларната проводимост. Този ефект забавя учестеният вентрикуларен ритъм при пациенти с предсърдно трептене и/или предсърдно мъждене и до бърз вентрикуларен отговор.

Чрез прекъсване на рентири 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 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 възела или влакната в долните и средните 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 пациентите 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-енантиомера и S-енантиомера. Верапамил се метаболизира екстензивно. Норверапамил е един от 12 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 се достига след 3 до 4 дни многократно приложение, веднъж дневно.

Абсорбция

След перорално приложение верапамил се резорбира над 90% в тънките черва. Средната системна бионаличност на непромененото вещество след еднократна доза верапамил е незабавно освобождаване е 23%, а тази на верапамил с удължено освобождаване е приблизително 32%, което се дължи на екстензивния метаболизъм при първото приемдане през черния дроб. При многократно приложение бионаличността е около два пъти по-висока.



Максималните плазмени концентрации на верапамил се достигат между 1 и 2 часа след приложение на формите с незабавно освобождаване и 4 до 5 часа след прилагане на формите с удължено освобождаване. Максималните плазмени концентрации на норверапамил са достигат приблизително 1 до 5 часа след прилагане на формите с незабавно и удължено освобождаване. Приема на храна не повлиява 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 преминава през екстензивен метаболизъм в черния дроб. 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 метаболита, 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 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 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, което се дължи 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 максималната 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 е забавила 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

Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Натриев алгинат
Хипромелоза 4000 ср
Хипромелоза 5 ср
Опадрай – син ОУ-30944

6.2 Несъвместимости

Няма отбелязани

6.3 Срок на годност

3 години.

Да не се използва след срока отбелязан на опаковката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, при температура под 25° С.

6.5 Данни за опаковката

Верапамил – Чайкафарма 240 mg таблетки с удължено освобождаване са поставени в блистери по 10 таблетки., по 2 блистера в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
бул. “Г.М. Димитров” № 1, гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050597



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 28.12.2005

Дата на подновяването на разрешение за употреба: 06.08.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2020

