

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка с удължено освобождаване съдържа 240 mg верапамил хидрохлорид (*verapamil hydrochloride*).

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

Лечение на исхемична болест на сърцето (недостатъчно снабдяване с кръв на сърдечния мускул):

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

Лечение на аритмия:

- пароксизмална надкамерна тахикардия, предсърдно трептене или мъждене с преждевременна AV проводимост (WPW-синдром).
- лечение на хипертония

Тази форма трябва да се прилага само при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Хипертония

Дозата на верапамил хидрохлорид под формата на таблетки с удължено освобождаване трябва да бъде определена индивидуално. Обикновено се прилага 1 таблетка сутрин. При пациенти, чието артериално налягане трябва да бъде понижавано постепенно е възможно да се започне терапия с 1/2 таблетка сутрин. При гореописания терапевтичен режим, ефектът настъпва след около 1 седмица от началото на лечението. Ако търсеният ефект не е настъпил през този период, дозата трябва да бъде повишена. Опитът от приложението на този продукт е показал, че средната доза е в диапазона между 240 mg и 360 mg за всички индикации.

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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010395
Разрешение №	26/МА/МБ-4388
Одобрение №	29-03-2018

Ефектът на верапамиллов хидрохлорид е по-силен и продължителен при пациенти с увредена чернодробна функция, в зависимост от степента на чернодробно увреждане (поради забавено разграждане). При тези пациенти терапията трябва да започва с по-ниски дози, а крайната доза трябва да бъде адаптирана много внимателно като се има предвид терапевтичния ефект.

Други показания

Исхемична болест на сърцето

Препоръчителната дневна доза е между 240 mg-480 mg верапамиллов хидрохлорид в две отделни дози.

1/2-1 таблетка Верогалид ER 240 mg два пъти дневно (което отговаря на 240 mg-480 mg верапамиллов хидрохлорид дневно).

Хипертония

Препоръчителната дневна доза е между 240 mg-480 mg верапамиллов хидрохлорид в 1-2 отделни дози.

Една таблетка Верогалид ER 240 mg веднъж дневно сутрин (което отговаря на 240 mg верапамиллов хидрохлорид дневно). Ако полученият терапевтичен ефект е недостатъчен е възможно добавяне на 1/2 до 1 таблетка Верогалид ER 240 mg вечер (което отговаря на 360 mg-480 mg верапамиллов хидрохлорид).

Пароксизмална надкамерна тахикардия, предсърдно мъждене и/или предсърдно трептене

Препоръчителната дневна доза е между 240 mg-480 mg верапамиллов хидрохлорид в две отделни дози.

1/2-1 таблетка Верогалид ER 240 mg два пъти дневно (което отговаря на 240 mg-480 mg верапамиллов хидрохлорид дневно).

Чернодробно увреждане

Ефекта на верапамиллов хидрохлорид е по-силен и по-дълготраен при пациенти с увредена чернодробна функция, зависи от степента на чернодробно увреждане (поради по-бавното разграждане). При тези пациенти лечението трябва да започва с по-ниска доза и финалната доза трябва да бъде адаптирана много внимателно според терапевтичния ефект.

Бъбречно увреждане

Диспозицията на верапамиллов хидрохлорид при пациенти с бъбречно увреждане не е била напълно установена и се препоръчва внимателен контрол на пациентите.

За предпочитане е продуктът се прилага сутрин, по време на хранене или скоро след това. Таблетките не трябва да се чупят, разделят или разтрошават. Те трябва да се поглъщат цели с половин чаша вода.

Верапамиллов хидрохлорид не трябва да се прилага при пациенти с инфаркт на миокарда или такива с исхемична болест на сърцето и скорошен инфаркт на миокарда (до след 7 дни).

Продуктът може да се прилага постоянно.

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

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Няма специални препоръки за дозиране, с изключение на пациентите с увредена чернодробна функция; при тях трябва да се обърне специално внимание на дозировката, поради забавения лекарствен метаболизъм.



Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Верогалид ER 240 mg таблетки с удължено освобождаване при деца и юноши не са установени. Няма налични данни.

4.3 Противопоказания

- Верогалид ER 240 mg не трябва да се прилага при свръхчувствителност към активното вещество/а или към някое от помощните вещества на продукта.

Продуктът не трябва да се приема от пациенти с:

- Синдром на болния синусов възел (освен ако пациентът не е с пейсмейкър) и предшестваш синдром с бързо антеградно провеждане на импулсите
- Атриовентрикуларен блок II-ра или III-та степен (AV блок)
- Синоатриален блок
- Подчертана брадикардия (< 50 удара/min)
- Хипотония със систолно артериално налягане под 90 mmHg
- Подчертана хипотония или левокамерна недостатъчност
- Кардиогенен шок
- Пресен инфаркт на миокарда усложнен с брадикардия
- Некомпенсирана сърдечна недостатъчност
- Предсърдно мъждене или трептене вследствие на добавъчен проводен път – напр. Wolff Parkinson-White синдром (WPW-синдром) (поради по-високия риск от камерна тахикардия).
- Комбиниране с ивабрадин (вж. точка 4.5)
- Съпътстваща употреба на сок от грейпфрут.

Верогалид ER 240 mg не трябва да се прилага по време на бременност и особено през първите три месеца на бременността, както и по време на кърмене.

Верапамил хидрохлорид под формата на инжекция не трябва да се прилага при пациенти, които наскоро са били на лечение с бета-блокери, поради риск от поява на хипотония и асистолия (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходима е предпазливост по време на острата фаза на инфаркт на миокарда.

- Верапамил хидрохлорид може да повлияе върху провеждане на импулсите и затова при пациенти с брадикардия или атриовентрикуларен блок I-ва степен трябва да се прилага предпазливо.
- Ефектите на верапамил хидрохлорид и бета-блокери или други лекарства с отрицателен инотропен ефект върху сърдечния мускул може да са адитивни по отношение провеждането и контракцията, поради което, ако се прилагат едновременно е необходимо повишено внимание. Това е от особено значение когато лекарствата се прилагат интравенозно.
- Необходимо е специално внимание при дозиране към пациенти с увредена чернодробна функция, поради забавения лекарствен метаболизъм.
- Отлагането на верапамил при пациенти с бъбречно увреждане не е напълно установено, поради което се препоръчва внимателно мониториране на пациентите. Верапамил не се диализира.
- Пациенти с предсърдно мъждене/трептене вследствие на допълнителен път (WPW-синдром) може да получат камерна тахикардия.
- При пациенти, които приемат верапамил е необходима повишена предпазливост при лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин, аторвастатин или ловастатин). Лечението с верапамил при тези пациенти трябва да започне с възможно най-ниската доза и да се повишава постепенно. Ако верапамил се прилага на пациенти,

които вече приемат HMG-CoA редуктазни инхибитори (като симвастатин, аторвастатин или ловастатин), трябва да се направи справка с информацията за продукта, съдържащ статин.

Педиатрична популация

Безопасността на този продукт при деца и юноши под 18 години не е доказана.

Верогалид съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми с фруктозна непоносимост не трябва да приемат това лекарство.

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 хидрохлорид. Доказано е, че верапамил хидрохлорид инхибира CYP3A4 ензими и P-гликопротеин (P-gp). С инхибитори на CYP3A4 са докладвани клинично значими взаимодействия, които са довели до повишаване на плазмените нива на верапамил хидрохлорид, както и обратното – индукцията на CYP3A4 е довела до понижаване нивото на верапамил хидрохлорид в плазмата. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани по отношение на лекарствените взаимодействия. При едновременно приложение на верапамил хидрохлорид с други лекарствени продукти, може да се проявят някои от следните взаимодействия:

Алкохол

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

Алфа блокери

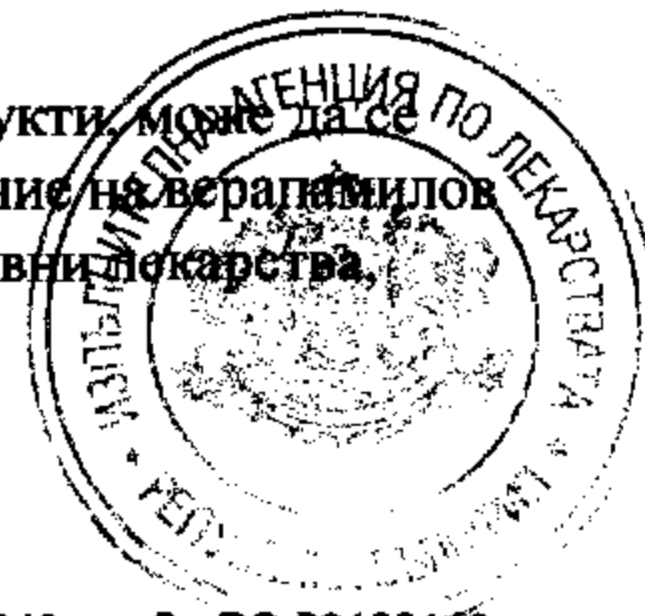
Верапамил може да повиши плазмените концентрации на празозин и теразозин, което може да доведе до адитивен хипотензивен ефект.

Антиаритмици, бета-блокери и общи анестетици

- Комбинацията от верапамил хидрохлорид с бета-блокери, антиаритмични лекарствени продукти, общи анестетици или други лекарства с кардио-депресивна активност може да има адитивни ефекти по отношение провеждането и контрактилитета, и съответно би могла да доведе до хипотония (вж. точка 4.4), забавена сърдечна дейност, AV блок и сърдечна недостатъчност.
- Комбинацията от верапамил хидрохлорид за интравенозно приложение и бета-блокери е противопоказана (вж. точка 4.3).
- При пациенти на лечение с верапамил хидрохлорид, интравенозната терапия с антиаритмици и бета-блокери е особено опасна.
- Верапамил може леко да намали плазмения клирънс на флекаинид, докато флекаинид няма ефект върху плазмения клирънс на верапамил.
- Едновременната употреба на верапамил и дизопирамид или флекаинид повишава риска от потискане на миокардния контрактилитет и асистолия.
- Верапамил може да повиши плазмените концентрации на метопролол и пропранолол, което може да доведе до адитивни ефекти върху сърдечно-съдовата система (като AV-блок, брадикардия, хипотония, сърдечна недостатъчност).

Антихипертензивни продукти

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



Лекарства метаболизиращи от цитохром P450 изоензим CYP3A4

Верапамил хидрохлорид се метаболизира в голяма степен в черния дроб от цитохром P450 изоензим CYP3A4, а освен това инхибира метаболизма на лекарства, които имат един и същи път на разграждане. Верапамил хидрохлорид може да повиши плазмените нива на карбамазепин (с възможна проява на неговите невротоксични ефекти), буспирон, мидазолам, теофилин, циклоспорин и дигоксин.

Хинидин

Ако верапамил хидрохлорид се прилага интравенозно е налице вероятност от взаимодействие между верапамил хидрохлорид и хинидин, което може да причини хипотония.

При пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия може да се развие белодробен оток. Освен това може да се установят по-високи нива на хинидин.

Хистаминови H₂ антагонисти

Циметидин може да доведе до повишаване на серумните нива на верапамил.

Литий

Съществува риск от невротоксичност, ако литий се прилага едновременно с верапамил хидрохлорид. Освен това има съобщения, че верапамил хидрохлорид понижава серумните нива на литий.

Антидепресанти

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на имипрамин.

Антидиабетни лекарствени продукти

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на глибенкламид (глибурид).

Антиепилептици (фенитоин, фенобарбитал, рифампицин) и антибиотици (еритромицин, кларитромицин и телитромицин)

Ефектът на верапамил хидрохлорид може да бъде отслабен, ако се комбинира с фенитоин, фенобарбитал или рифампицин поради ускоряване на метаболизма, което може да намали ефекта на понижаване на кръвното налягане. Еритромицин, кларитромицин и телитромицин повишават плазмените нива на верапамил хидрохлорид.

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на карбамазепин. Това води до нежелани реакции като диплопия, главоболие, атаксия или замаяност.

Мускулни релаксанти (миорелаксанти)

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

Ацетилсалицилова киселина

Верапамил може да повиши риска от кръвоизливи.

Антинеопластични продукти

Верапамил може да повиши плазмените нива на доксорубицин.

Еверолимус

Може да повиши плазмените нива на верапамил хидрохлорид, както и обратното, верапамил хидрохлорид повишава плазмените нива на еверолимус.

Сулфинпиразон

Може да понижи плазмените нива на верапамил хидрохлорид, което може да намали ефекта на понижаване на кръвното налягане.



Сърдечни гликозиди

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на дигитоксин и дигоксин. Установено е, че верапамил повишава плазмената концентрация на дигоксин, затова е необходима предпазливост по отношение риска от дигиталисова токсичност. Нивата на дигиталис трябва да се контролират, и ако е необходимо да се намалят дозите на сърдечния гликозид.

Колхицин

Колхицин е субстрат на CYP3A и ефлуксен транспортер р-гликопротеин. Известно е, че верапамил инхибира CYP3A и P-gp. При съпътстваща употреба на верапамил и колхицин инхибирането на P-gp 5/10 и/или CYP3A от верапамил може да доведе до повишена експозиция на колхицин. Комбинираната употреба не се препоръчва.

Имуносупресори

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус.

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).

Ивабрадин

Едновременната употреба на верапамил и ивабрадин е противопоказана, поради допълнителния ефект на верапамил да понижава сърдечния ритъм в комбинация с ивабрадин (вж. точка 4.3).

НIV антивирусни агенти

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

Понижаващи липидите продукти

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на аторвастатин, ловастатин и симвастатин.

Лечението с HMG-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 HMG-CoA-редуктазни инхибитори, трябва да се обърне внимание на 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.

Серотонин-рецепторни агонисти

Верапамил може да повиши плазмената концентрация на алмотриптан.

Теофилин

Верапамил може да повиши плазмената концентрация на теофилин.



Антикоагуланти

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.

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут може съществено да повиши плазмените нива на верапамил хидрохлорид.

Жълт кантарион

Може да намали плазмените нива на верапамил хидрохлорид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Верапамил преминава плацентарната бариера и може да бъде открит в кръвта на умбиликалната вена. Въпреки че при хора не са установени тератогенни ефекти, верапамил хидрохлорид не трябва да се използва през първия триместър от бременността. Все пак верапамил може да доведе релаксация на маточната мускулатура и това трябва да се има предвид при термин.

Кърмене

Верапамил хидрохлорид преминава в кърмата в малки количества и поради това не е вероятна появата на неблагоприятни ефекти. Има редки съобщения за реакции на свръхчувствителност с верапамил, затова той не трябва да се използва по време на кърмене, освен ако лекарят прецени, че употребата му е от съществено значение за състоянието на пациентката.

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

Повечето нежелани реакции са вследствие на фармакодинамичните ефекти на верапамил хидрохлорид, особено при по-високи дози: чувство на затопляне, горещи вълни, хипотония, главоболие, замаяност, отпадналост и брадикардия. От страна на гастроинтестиналните нарушения най-често се проявява констипация, която би представлявала проблем особено при пациенти в старческа възраст и гадене. Сърдечно-съдовите нарушения включват AV блок II-ра и III-та степен, синоатриален блок до асистолия и увреждане с прояви на кардиомаляция. Рядко се проявяват еритема, пруритус, уртикария и макуло-папуларен обрив. Освен това са докладвани спорадични случаи на ангионевротичен оток и синдром на Stevens-Johnson. Продължителната терапия може да доведе до поява на гинекомастия или гингивална хиперплазия, които изчезват след спиране употребата на верапамил хидрохлорид. Описани

са случаи на повишаване на серумните трансминази и алкалната фосфатаза, както и прояви на чернодробно увреждане при свръхчувствителност. Като цяло се счита, че верапамил хидрохлорид се понася добре. Нежеланите реакции обикновено са леки и преходни, като спиране на лечението рядко се налага.

Реакции от постмаркетингово наблюдение или клинични изпитвания фаза IV

Списък на нежеланите лекарствени реакции

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).

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: главоболие, замаяност, тремор, парестезия, екстрапирамиден синдром

Нарушения на ухото и лабиринта

С неизвестна честота: вертиго и тинитус

Сърдечни нарушения

С неизвестна честота: брадикардни аритмии като синусова брадикардия, синусов арест и асистолия, AV-блок от 2-ра и 3-та степен, периферен оток, палпитации, тахикардия, поява или влошаване на сърдечна недостатъчност и хипотония, зачервяване

Съдови нарушения

С неизвестна честота: еритромегалия, хипотония

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: гадене, повръщане, констипация, илеус и абдоминална болка/дискомфорт, гингивална хиперплазия (когато лекарството се прилага продължително време, напълно обратима при спирането му)

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

С неизвестна честота: алергични кожни реакции (еритема, пруритус, уртикария), оток на глезените, оток на Quincke, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, еритромелалгия, алоpecia и пурпура

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота: мускулна слабост, миалгия, артралгия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

С неизвестна честота: 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

С неизвестна честота: отпадналост

Изследвания:

С неизвестна честота: обратимо нарушение на чернодробната функция, характеризиращо се с повишение на серумните трансминази и/или алкалната фосфатаза (най-вероятно като проява на реакция на свръхчувствителност), повишение на кръвните нива на пролактин



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

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 хидрохлорид обикновено се проявява със симптоми от страна на сърдечно-съдовата система като 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.

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

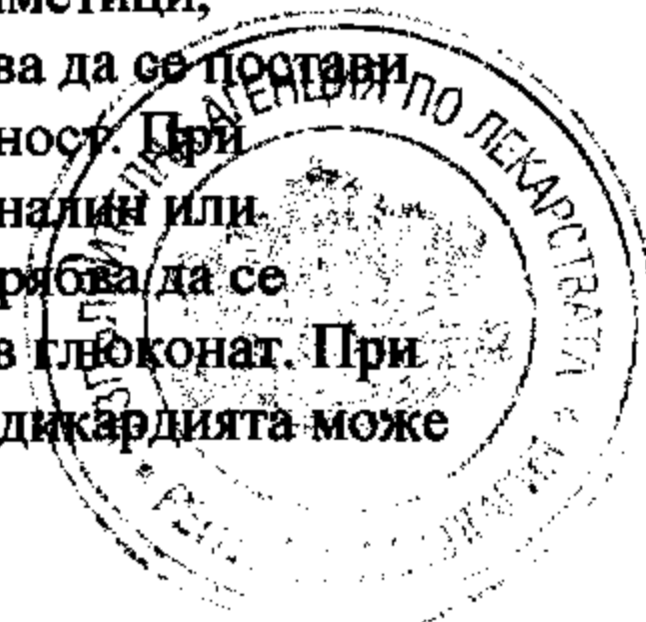
При AV-блок от 2-ра и 3-та степен, синусова брадикардия, асистолия, се прилагат атропин, изопреналин, орципреналин или лечение с пейсмейкър.

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 кардио-пулмонална ресусцитация. Брадикардията може да се лекува с атропин, изопреналин или пейсмейкър.

Верапамил не се отстранява с хемодиализа.



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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихипертензивни продукти, антиаритмици и вазодилататори
АТС код: C08DA01

Механизъм на действие

Като блокер на калциевите канали, верапамилон хидрохлорид ограничава навлизането на калций в мускулните клетки на кръвоносните съдове, на сърцето, а също и в проводната система на сърцето.

Верапамилон хидрохлорид понижава кислородната консумация на сърцето, като директно повлиява метаболитните процеси в миокардните клетки и индиректно като понижава следнатоварването на сърцето.

Той предизвиква вазодилатация в коронарните съдове, която се наблюдава и в постстенотичните участъци и намалява спазмите на коронарните артерии.

Антихипертензивният ефект на верапамилон хидрохлорид включва понижаване на периферното съдово съпротивление, без да предизвиква появата на рефлекторна тахикардия. Нормалните стойности на артериалното налягане не се променят.

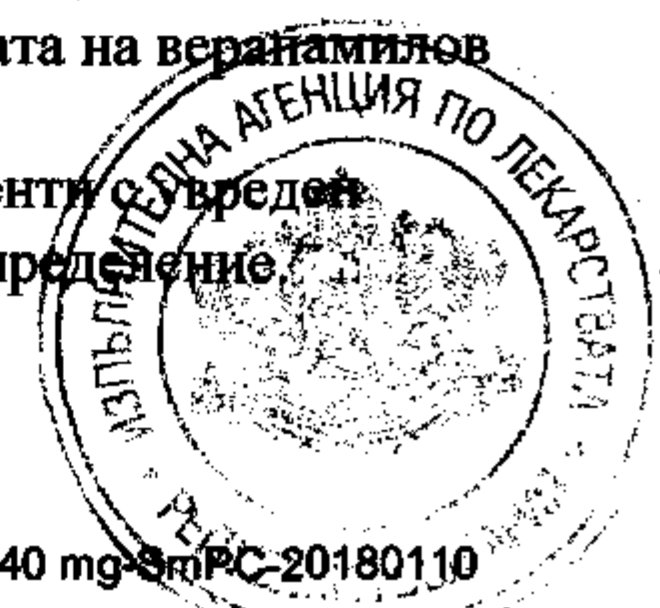
Верапамилон хидрохлорид притежава антиаритмичен ефект предимно по отношение на надкамерните аритмии. Забавя провеждането на импулсите в сърцето. Понижава честотата на спонтанната деполаризация и продължителността на калций-зависимите акционни потенциали, главно в SA-клетките и AV-възела. Удължава PQ-интервала в ЕКГ, докато другите интервали остават непроменени. В зависимост от типа на аритмията, подпомага възстановяването на синусовия ритъм или нормализиране на камерния ритъм.

Нормалният синусов ритъм не се повлиява или се повлиява незначително от верапамил.

5.2 Фармакокинетични свойства

Приблизително 90 % от перорално приложената доза верапамилон хидрохлорид се абсорбира от гастроинтестиналния тракт, макар че неговата бионаличност е ниска, между 20 до 35%, поради ефекта на първо преминаване през черния дроб. Максималните плазмени концентрации се достигат 1 до 2 часа след перорално приложение. Свързването с плазмените протеини е приблизително 90 %, биологичният полуживот е 3 до 7 часа, а продължителността на ефекта е с висока степен на вариабилност 1,5 до 10 часа. Верапамилон хидрохлорид се метаболизира интензивно в черния дроб. В плазмата са идентифицирани дванадесет метаболита. От тях с фармакологична активност е само норверапамил (приблизително 20% от изходното вещество). Верапамилон хидрохлорид и неговите метаболити се елиминират главно през бъбреците, а извън тях 3-4% в непроменена форма. В рамките на 24 часа се елиминират 50%, а за 5 дни - 70% от приложената доза. До 16% от дозата се елиминира с изпражненията. Клиничните проучвания сравняващи пациенти с терминална бъбречна недостатъчност и пациенти със здрави бъбреци не са показали каквито и да е различия във фармакокинетиката на верапамилон хидрохлорид.

Биологичният полуживот на верапамилон хидрохлорид е удължен при пациенти с бъбречен вреден черен дроб, вследствие на ниския перорален клирънс и големия обем на разпределение.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност: след приложение на високи дози верапамил хидрохлорид на плъхове и кучета за период от 18 месеца, не са наблюдавани случаи на нежелани реакции. 3 от 42 животни са умрели след прилагане на токсични дози. Смъртта е била вследствие на брадикардия, блокиране на атриовентрикуларната проводимост и понижаване на артериалното налягане. Освен това е наблюдавана обратима гингивална хиперплазия. В края на проучването при кучета не са установени каквито и да е промени в хематологичните, клинични или химични показатели.

Тератогенност: след приложение на верапамил на зайци и плъхове не са установени тератогенни ефекти. В дози от 60 mg/kg телесна маса при кучета са наблюдавани ембриотоксични прояви. Няма признаци за тератогенност и ембриотоксичност при хора.

Мутагенност: проучванията за мутагенност (AMES тест, тестове за хромозомни аберации с човешки лимфоцити *in vitro* и с костен мозък от китайски морски свинчета *in vivo*, както и тестове за клетъчна трансформация с ембрионални клетки от сирийски морски свинчета) не са доказали мутагенен ефект на верапамил.

Канцерогенност: след приложение на верапамил хидрохлорид в дози от 10 до 120 mg/kg телесна маса на плъхове за период от 24 месеца, не са установени канцерогенни ефекти. Безопасността на верапамил хидрохлорид е доказана при продължителната му употреба в клиничната практика.

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.



Verogalid ER 240 mg-SmPC-20180110

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

