

20011219/20050586

BG/MMP-53660-1

25.02.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Верапамил-Чайкафарма 40 mg обвити таблетки
Verapamil-Tchaikapharma 40 mg coated tablets

Верапамил-Чайкафарма 80 mg обвити таблетки
Verapamil-Tchaikapharma 80 mg coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Верапамил-Чайкафарма 40 mg обвити таблетки: Всяка обвита таблетка съдържа 40 mg верапамил хидрохлорид (*Verapamil hydrochloride*).

Верапамил-Чайкафарма 80 mg обвити таблетки: Всяка обвита таблетка съдържа 80 mg верапамил хидрохлорид (*Verapamil hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества, виж т.б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Жълти, кръгли, двойноизпъкнали обвити таблетки.

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, характеризиращи се с недостатъчно снабдяване на сърдечния мускул с кислород), включваща:

- 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-Ganong-Lewvine*).

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата 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-Чайкафарма 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 три или четири отделни приема.

Хипертония

Дневна доза от 120 до 480 mg, приета в три отделни приема.

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

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 пациентите с увредена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

При пациентите 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 адалтиране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция и започване на лечението с ниски дози (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

За перорална употреба.

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, изброените 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 под 20 mmHg (освен ако е причинено от вторична суправентрикуларна тахикардия изискваща терапия с верапамил);
- предсърдно мъждене/трептене при наличие на допълнителен проведен 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.

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 4.8 „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, 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. Вижте точка 4.5.

Сърдечна недостатъчност

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

Хипотония

Интравенозния 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 („Статини“) – вижте точка 4.5.

Нарушения на невро-мускулното предаване

Верапамил трябва да се използва с повишено внимание при наличие 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 не оказва 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

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

На таблицата по-долу са представени възможните лекарствени взаимодействия поради фармакокинетични 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“.



<i>H2-рецептотни антагонисти</i>		
Циметидин	↑ AUC на R- (~25%) и S- (~40%) на верапамил и съответно ↓ клирънс на R- и S-верапамил	Циметидин намалява клирънса на верапамил след интравенозно приложение на верапамил.
<i>Имунологични/Имуносупресори</i>		
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	
<i>Липидо-понижаващи лекарства (HMG-CoA редуктазни инхибитори)</i>		
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	
<i>Антагонисти на серотониновите рецептори</i>		
Амлотриптан	↑ AUC (~20%) и ↑ C _{max} (~24%) на амлотриптан	
<i>Урикозурични</i>		
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.
<i>Антикоагуланти</i>		
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-гр, 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).
<i>Друго кардиологично лечение</i>		
Ивабрадин	Едновременната употреба с ивабрадин е противопоказана	Вижте точка 4.3 „Противопоказания“



	поради ефекта на верапамил за допълнително забавяне на сърдечната честота спрямо ивабрадин.	
<i>Други</i>		
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

Вследствие на метаболитния инхибиторен потенциал на някои от противовирусните лекарствени продукти при HIV, като ритонавир, плазмените концентрации на верапамил могат да се повишат. Необходимо е повишено внимание или намаляване на дозата на верапамил.

Литий

Докладвана е повишена чувствителност към ефектите на лития (невротоксичност) по време на едновременната терапия с верапамил и литий без да има промяна или повишаване на серумните нива на лития. Обаче добавянето на верапамил е довело до намаляване на серумните нива на лития при пациенти, които получават хроничен стабилен перорален 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-мускулните блокери (кураре-подобен и деполаризиращ) може да бъде потенциран от верапамил. Може да е необходимо да се понижи 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-ниската доза, която след това постепенно да се повишава. Ако при пациентите, 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 Р-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. При приложение на верапамил 120 mg с незабавно освобождаване един час преди единична доза дабигатран етексилат, C_{max} на дабигатран се увеличава с около 180% и AUC с около 150%. Не е наблюдавано значимо взаимодействие при приложение на верапамил 2 часа след дабигатран етексилат (увеличение на C_{max} с около 10% и AUC с около 20%).

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.

Метформин

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Тератогенни ефекти

Няма проведени достатъчно показателни или контролирани проучвания за употреба на верапамил при бременни жени. Проучванията при животни не показват директно или индиректно 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 (вж. точка 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.

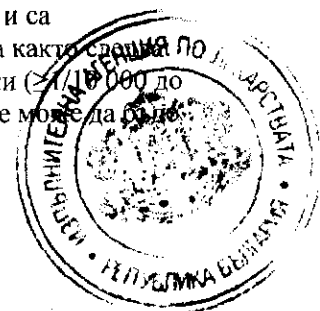
Рискът за новороденото/кърмачето не може да бъде изключен. Поради възможността за сериозни нежелани лекарствени реакции при кърмачета, верапамил трябва да се използва по време на кърменето само, ако е от съществено значение за здравословното състояние на майката.

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 условия. 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. Верапамил може да повиши нивата на алкохол в кръвта и да забави неговото елиминиране. Следователно ефектите на алкохола може да бъдат засилени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

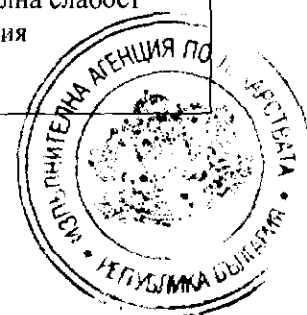
Следващите нежелани лекарствени реакции са докладвани с верапамил от клинични изпитвания, пост-маркетингови наблюдения или клинични изпитвания фаза IV и са представени съгласно системно-органната класификация. Честотата се дефинира както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); 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 пост-маркетинговите наблюдения:

MedDra-база данни на системо-органични 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 Стивънс-Джонсън, 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				Еректилна дисфункция Гинекомастия Галакторея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Умора		
Изследвания				Повишение на чернодробните ензими Повишение на пролактин 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 CYP3A4 и P-gp от верапамил. Вижте точка 4.5 „Взаимодействие 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 AV-блок и синусов арест, хипергликемия, ступор, остър респираторен дистрес синдром 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 AV 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. изопроterenол 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 (блокер 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 на инфлукса на калций, верапамил удължава ефективния рефрактерен период в атрио-вентрикуларния възел и забавя атрио-вентрикуларната проводимост. Този ефект забавя учестеният вентрикуларен ритъм при пациенти с предсърдно трептене/мъждене и води до бърз вентрикуларен отговор.

Чрез прекъсване на рендентри 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.

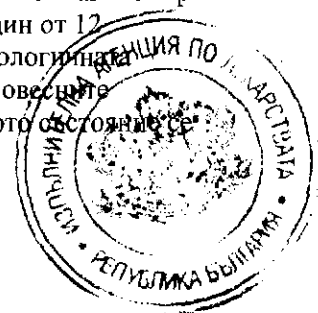
Верапамил не предизвиква периферен артериален спазъм, нито пък променя общите серумни нива на калций.

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 с незабавно освобождаване е 23%, а тази на верапамил с удължено освобождаване е приблизително 32%, което се дължи на екстензивния метаболизъм при първото преминаване 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 се 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. Свързането 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 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 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 на даването 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

Верапамил-Чайкафарма 40 mg

Таблетно ядро

Лактоза монохидрат

Картофено нишесте

Кроскармелоза натрий

Талк

Силициев диоксид колоиден, безводен

Магнезиев стеарат

Царевично нишесте

Обвивка на таблетката

Повидон

Кармелоза натрий

Захароза

Силициев диоксид колоиден, безводен

Талк

Полисорбат

Калциев карбонат

Титанов диоксид

Оцветител хинолоново жълто E104

Капол 600

Верапамил-Чайкафарма 80 mg

Таблетно ядро

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Натриев нишестен гликолат

Хидроксипропилцелулоза

Микрокристална целулоза PH101

Микрокристална целулоза PH102

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Талк

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Захароза

Титанов диоксид

Повидон



Макрогол 6000
Акация
Талк
Оцветител хинолоново жълто Е104
Опаглос (Opaglos) бяло 6000

6.2 Несъвместимости

Няма отбелязани.

6.3 Срок на годност

Верапамил-Чайкафарма 40 mg - 5 години

Верапамил-Чайкафарма 80 mg - 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на тъмно и сухо място, недостъпно за деца при температура под 25 С.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Верапамил-Чайкафарма 40 mg - таблетките са опаковани в блистер от PVC алуминиево фолио в кутии по 30 броя.

Верапамил-Чайкафарма 80 mg – обвити таблетки поставени в блистери по 10 таблетки и по 5 блистера в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Верапамил-Чайкафарма 40 mg : 20011219

Верапамил-Чайкафарма 80 mg : 20050596

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

Дата на първо разрешаване: Верапамил-Чайкафарма 40 mg 19.12.2001 г.
Дата на последно подновяване: Верапамил-Чайкафарма 40 mg 08.10.2007 г.

Дата на първо разрешаване: Верапамил-Чайкафарма 80 mg 28.12.2005 г.
Дата на последно подновяване: Верапамил-Чайкафарма 80 mg 06.08.2012 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2021

