

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Верапамил Софарма 40 mg филмирани таблетки
Verapamil Sopharma 40 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа лекарствено вещество верапамил хидрохлорид (*verapamil hydrochloride*) 40 mg.

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат, пшенично нишесте, E102.

За пълния списък на помощните вещества вижте. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с диаметър 7 mm, жълта на цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Верапамил е показан за лечение на исхемична болест на сърцето (състояние, характеризиращо 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 прекаран миокарден инфаркт 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, като пароксизмална надкамерна тахикардия и предсърдно мъждене/трептене с бързо атрио-вентрикуларно провеждане (с изключение на синдромите на *Wolff-Parkinson-White* или *Lown-Ganong-Levine*).

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата е индивидуално определена, в зависимост от тежестта на заболяването.

Клиничният опит показва, че средната дневна доза при всички показания е между 240 и 360 mg.

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

Няма ограничения относно продължителността на приложение. При продължително приложение, приемът на Верапамил Софарма не трябва да бъде преустановяван изведнъж.

Препоръчва се постепенно намаляване на дозата.

Верапамил Софарма 40 mg е показан за пациенти, които е вероятно да получат задоволителен терапевтичен отговор при ниски дози (пациенти с нарушена чернодробна функция или в напреднала възраст).

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ - МИНИСТЕРСТВО ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Класификация на лекарството - Приложение 1	
Към Ред. №	20030006
Разрешение №	37373 / 10-08-2015
Срокът на действие №	



За пациенти, нуждаещи се от по-високи дози верапамил (240–480 mg) при посочените показания, е подходяща лекарствена форма с по-голямо количество на активното вещество.

Възрастни:

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

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

Артериална хипертония

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

Педиатрична популация

Деца до 6-годишна възраст

Дневна доза 80–120 mg верапамил, разпределена в 2–3 приема.

Деца между 6 и 14-годишна възраст

Дневна доза 80–360 mg верапамил, разпределена в 2–4 приема.

Специални популации

Пациенти с 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 (виж точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

Перорално.

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества изброени в точка 6.1;

Едновременно приложение с ивабрадин (виж точка 4.5);

Кардиогенен шок;

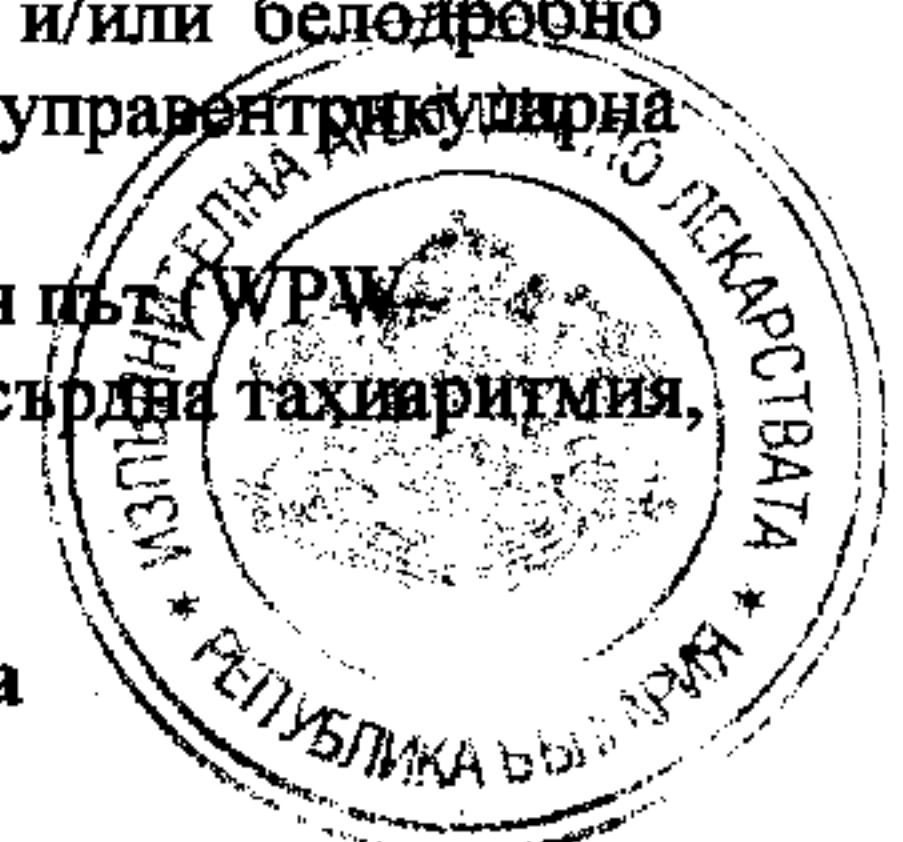
AV-блок II или III степен (с изключение на пациенти с функциониращ пейсмейкър);

Синдром на болния синусов възел (с изключение на пациенти 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 (WPW-синдром, LGL-синдром). Тези пациенти са в риск от развитие на предсърдна тахикардия, включително предсърдно мъждене, ако е приложен верапамил.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Остър миокарден инфаркт

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

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

Верапамил засяга атрио-вентрикуларния (AV) и синусовия възел (SA) и може да удължи атриовентрикуларното време на провеждане. Да се използва с повишено внимание, тъй като развитието на втора или трета степен AV- блок (противопоказание) или унифасцикуларен, бифасцикуларен или трифасцикуларен бедрен блок изискват спиране на следващите дози верапамил и прилагане на подходяща терапия, ако е необходимо.

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

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

Антиаритмици, бета-блокери

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

Дигоксин

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

Сърдечна недостатъчност

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

Хипотония

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

HMG-CoA редуктазни инхибитори (Статини) (виж точка 4.5).

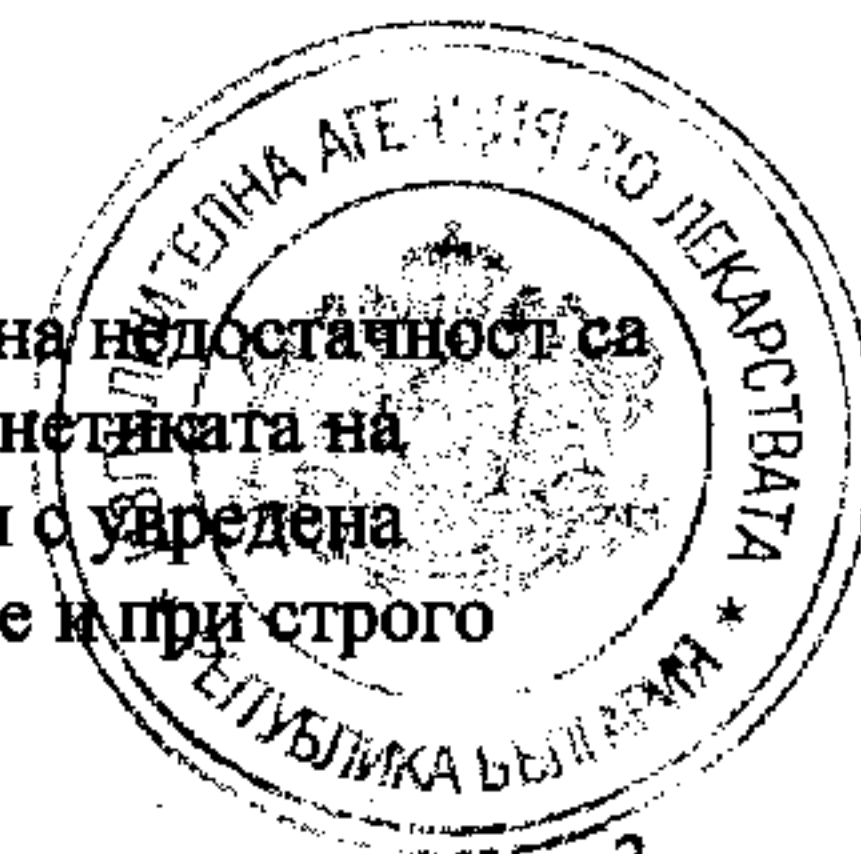
Нарушения на невро-мускулното предаване

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

Други специални популации

Бъбречно увреждане

Големи сравнителни изпитвания при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност са показали, че увредената бъбречна функция няма ефект върху фармакокинетиката на верапамил. Въпреки това, няколко съобщения посочват, че при пациенти с увредена бъбречна функция, верапамил трябва да се прилага с повишено внимание и при строго



наблюдение. Верапамил не може да бъде отделен от организма с хемодиализа (виж точка 4.2).

Чернодробно увреждане

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

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

Верапамил Софарма съдържа пшенично нишесте. Пшеничното нишесте може да съдържа глютен, но само в незначително количество и поради това се счита безопасно за хора с цьолиакия (глутенова ентеропатия). Пациенти с пшенична алергия (различна от цьолиакията) не трябва да вземат това лекарство.

Верапамил Софарма съдържа оцветител сиковит тартразин 85 (E102) в състава на филмовото покритие, който може да предизвика алергични реакции.

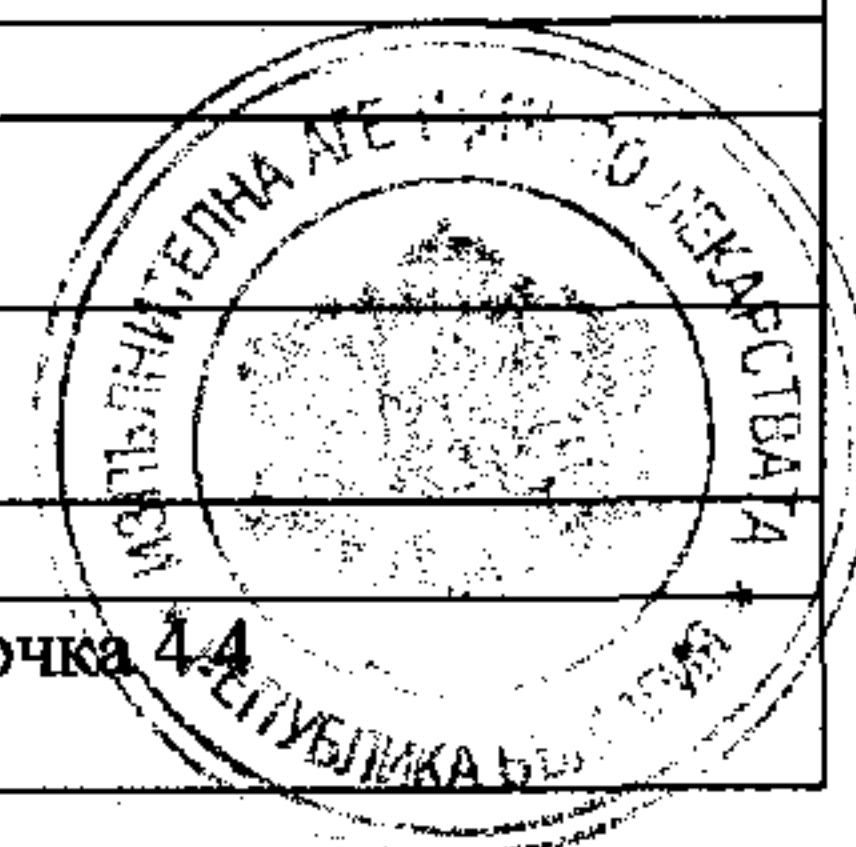
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Възможни лекарствени взаимодействия, свързани с CYP -450 ензимна система		
Съпътстващ лекарствен продукт	Потенциален ефект върху верапамил или съпътстващия лекарствен продукт	Коментар
Алфа-блокери		
Празозин	↑ C _{max} (~40 %) на празозин без ефект върху неговия полуживот	Допълнителен хипотензивен ефект
Теразозин	↑ AUC (~24 %) и C _{max} (~25 %) на теразозин	
Антиаритмици		
Флекаинид	Минимален ефект върху плазмения клирънс на флекаинид (<~10%); без ефект върху плазмения клирънс на верапамил	виж точка 4.4
Хинидин	↓ ентерален клирънс на хинидин (~35 %)	Хипотония Белодробен едем може да се появи при пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
Антиастматични		
Теофилин	↓ ентерален и системен клирънс ~20 %	Понижението на клирънса е било по-слабо при пушачи

		(~11 %)
Антиконвулсанти/Антиепилептични		
Карбамазепин	↑ AUC (~46 %) на карбамазепин при пациенти с рефрактерна парциална епилепсия	Повишени нива на карбамазепин. Това може да доведе до странични ефекти на карбамазепин като диплопия, главоболие, атаксия или замаяност.
Фенитоин	↓ плазмени концентрации на верапамил	
Антидепресанти		
Имипрамин	↑ AUC (~15 %) на имипрамин	Няма ефект върху нивото на активния метаболит дизипрамин
Антидиабетни		
Глибурид	↑ C _{max} (~28 %) и AUC (~26 %) на глибурид	
Антиподагрозни		
Колхицин	↑ AUC (~2 пъти) и C _{max} (~1,3 пъти) на колхицин	Намаление на дозата на колхицин (вижте продуктовата информация за колхицин)
Антиинфекциозни		
Кларитромицин	Възможно ↑ нивата на верапамил	
Еритромицин	Възможно ↑ нивата на верапамил	
Рифампицин	↓ AUC (~97 %), C _{max} (~94%), и пероралната бионаличност (~92 %) на верапамил. Няма значима промяна в РК при интравенозно приложение на верапамил.	Може да се намали ефектът на понижаване на кръвното налягане.
Телитромицин	Възможно ↑ нивата на верапамил	
Антинеопластични		
Доксорубицин	↑ AUC (~104 %) и C _{max} (61 %) на доксорубицин при перорално приложение на верапамил	При пациенти с дребноклетъчен карцином на белия дроб.
	Няма значима промяна на РК на доксорубицин при интравенозно приложение на верапамил.	При пациенти с напреднали неоплазми.
Барбитурати		
Фенобарбитал	↑ (~5 -кратно) на ентралния клирънс на верапамил	
Бензодиазепини и други анксиолитици		
Буспирон	↑ AUC и C _{max} ~ 3,4 пъти на буспирон	
Мидозолам	↑ AUC (~3 -кратно) и C _{max} (~2 -кратно) на мидозолам	
Бета-блокери		
Метопролол	↑ AUC (~32,5%) и C _{max} (~41%) на метопролол при	виж точка 4.4



	пациенти с ангина пекторис	
Пропранолол	↑ AUC (~65%) и C _{max} (~94%) на метпролол при пациенти с ангина пекторис	
Сърдечни гликозиди		
Дигитоксин	↓ общия телесен клирънс (~27%) и екстрареналния (~29%) на дигитоксина	
Дигоксин	При здрави лица ↑ C _{max} (~44%) C _{12h} (~53%) C _{ss} (~44%) и ↑AUC (~50%) дигоксин	Да се намали дозата на дигоксина (виж точка 4.4).
H₂-рецепторни антагонисти		
Циметидин	↑ AUC на R- (~25%) и S- (~40%) и съответно ↓ клирънса на R- и S- верапамил	Циметидин намалява клирънса на приложения интравенозно верапамил
Имунологични/Имуносупресори		
Циклоспорин	↑ AUC, C _{max} , C _{ss} с около ~ 45% на циклоспорин	
Еверолимус	↑ AUC (~3,5 пъти) и C _{max} (~2,3 пъти) на еверолимус ↑ C _{through} (~2,3 пъти) на верапамил	Може да са необходими определяне на концентрациите и адаптиране на дозата на еверолимус.
Сиролимус	↑ AUC (~2,2 пъти) на сиролимус S- верапамил ↑ AUC (~1,5 пъти)	Може да са необходими определяне на концентрациите и адаптиране на дозата на сиролимус.
Такролимус	Възможно ↑ на нивата на такролимус	
Липидо-понижаващи средства (HMG-CoA редуктазни инхибитори)		
Аторвастатин	Възможно ↑ на нивата на аторвастатин; ↑ AUC с ~ 43% на верапамил	Следва допълнителна информация
Ловастатин	Възможно ↑ на нивата на ловастатин; ↑ AUC (~ 63%) и C _{max} (~ 32%) на верапамил	
Симвастатин	↑ AUC (~ 2,6 кратно) и C _{max} (~ 4,6 кратно) на симвастатин	
Антагонисти на серотониновите рецептори		
Алмотриптан	↑ AUC (~20%) и ↑ C _{max} (~24%) на алмотриптан	
Урикозурични		
Сулфинпиразон	↑ ентералния клирънс (~3 кратно) и ↓ бионаличността (~60%) на верапамил Няма промяна в РК при интравенозно приложение на верапамил	Може да се намали ефектът на понижаване на кръвното налягане
Други		
Сок от грейпфрут	↑ AUC на R - (~49%) S-	Времето на полуживот



	(~37%) верапамил и ↑ C _{max} на R - (~75%) S- (~51%) верапамил	бъбречния клирънс не са засегнати. Сок от грейпфрут не трябва да се приема с верапамил.
Жълт кантарион	↓ AUC на R- (~78%) и S- (~80%) верапамил и съответно понижени на C _{max}	

Други лекарствени взаимодействия и допълнителна информация относно лекарствените взаимодействия

Ивабрадин

Едновременното приложение на верапамил с ивабрадин е противопоказано, тъй като води до допълнително понижаване на сърдечната честота (виж точка 4.3).

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 дозата на верапамил.

Литий

Докладвана е повишена чувствителност към ефектите на лития (невротоксичност) по време на едновременното приложение на верапамил и литий, без да има промяна или повишаване на серумните нива на лития. Добавянето на верапамил е довело до намаляване на серумните нива на лития при пациенти, които са на дългосрочна терапия с литий. Пациенти, които получават двете лекарства, трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Невро-мускулните блокери

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

Ацетилсалицилова киселина

При едновременно приложение с ацетилсалицилова киселина се наблюдава повишена склонност към кървене.

Етанол (алкохол)

Едновременната употреба с етанол води до повишаване на плазмените нива на етанола.

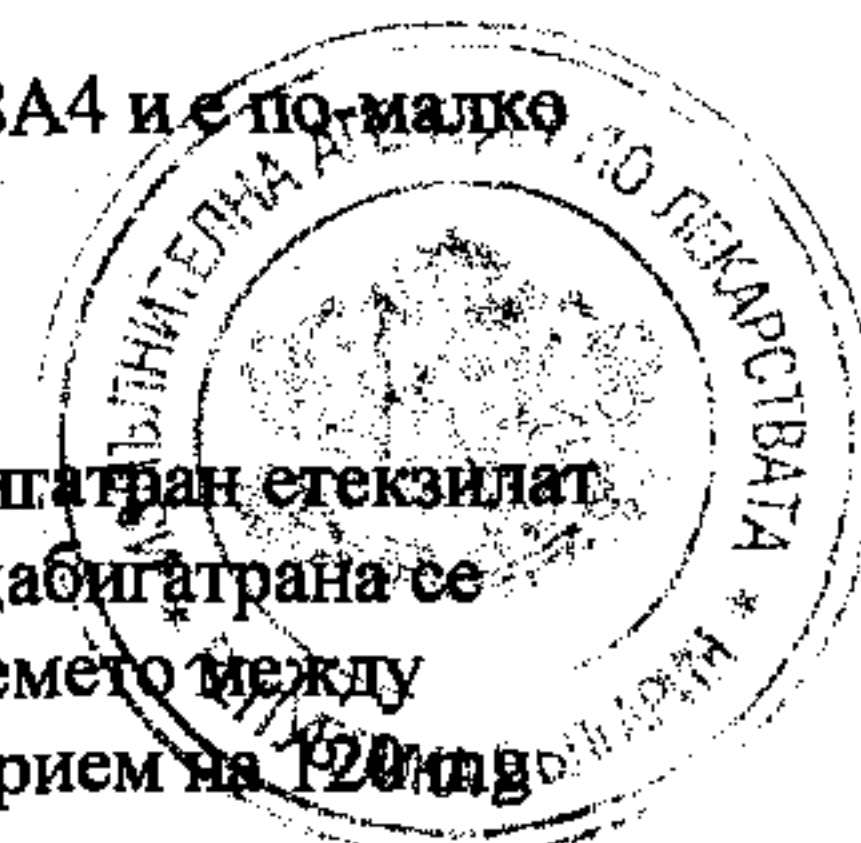
HMG-CoA редуктазни инхибитори (Статини)

Лечението с HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин, аторвастатин или ловастатин) при пациенти, които приемат верапамил, трябва да започне с възможно най-ниската доза, която след това постепенно да се повишава. Ако при пациенти, които вече приемат някакъв HMG-CoA редуктазен инхибитор (напр. симвастатин, аторвастатин или ловастатин) трябва да се добави верапамил, е необходимо обмисляне на възможността за понижаване дозата на статина и последващо ново титриране според серумните концентрации на холестерола.

Флувастатин, правастатин и розувастатин не се метаболизират от CYP3A4 и е по-малко вероятно да взаимодействат с верапамил.

Дабигатран етекзилат

При едновременната употреба на перорална форма на верапамил и дабигатран етекзилат (150 mg), P-гликопротеинов (P-gp) субстрат, нивата на C_{max} и AUC на дабигатрана се повишават, но степента на тези промени е различна в зависимост от времето между приема на двата продукта и лекарствената форма на верапамила. При прием на 120mg



верапамил с незабавно освобождаване един час преди приема на дабигатран етекзилат, C_{max} и AUC на дабигратана се увеличават с 180% и с 150 % съответно. При прием на верапамил 2 часа след дабигратан етекзилат не са наблюдавани значими взаимодействия (нивата на C_{max} и AUC се увеличават с 10% и с около 20% съответно). Приложението на верапамил едновременно с дабигатран етекзилат трябва да става под строг лекарски контрол, особено при поява на кървене и при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни от адекватни и добре контролирани изпитвания за употребата на верапамил при бременни жени. Проучванията при животни не показват директно или индиректно увреждащи ефекти по отношение на репродуктивната токсичност. Поради това, че репродуктивните проучвания не винаги са предсказуеми за отговора при хора, верапамил трябва да се използва по време на бременност само в случаите на абсолютна необходимост (виж точка 5.3).

Верапамил преминава плацентата и е измерен в кръвта от пъпната връв.

Кърмене

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

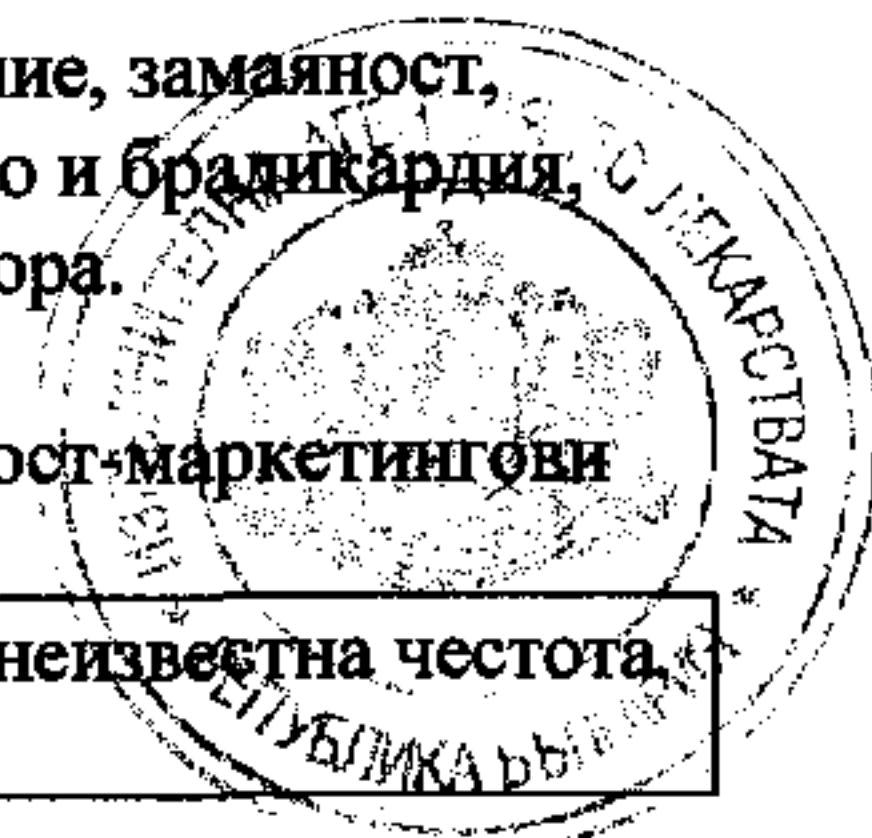
Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани от клинични изпитвания с верапамил, пост-маркетингови наблюдения от лечение с верапамил или клинични изпитвания фаза IV и са представени съгласно системо-органната класификация и според честотата им:

В зависимост от честотата, нежеланите реакции могат да бъдат 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).

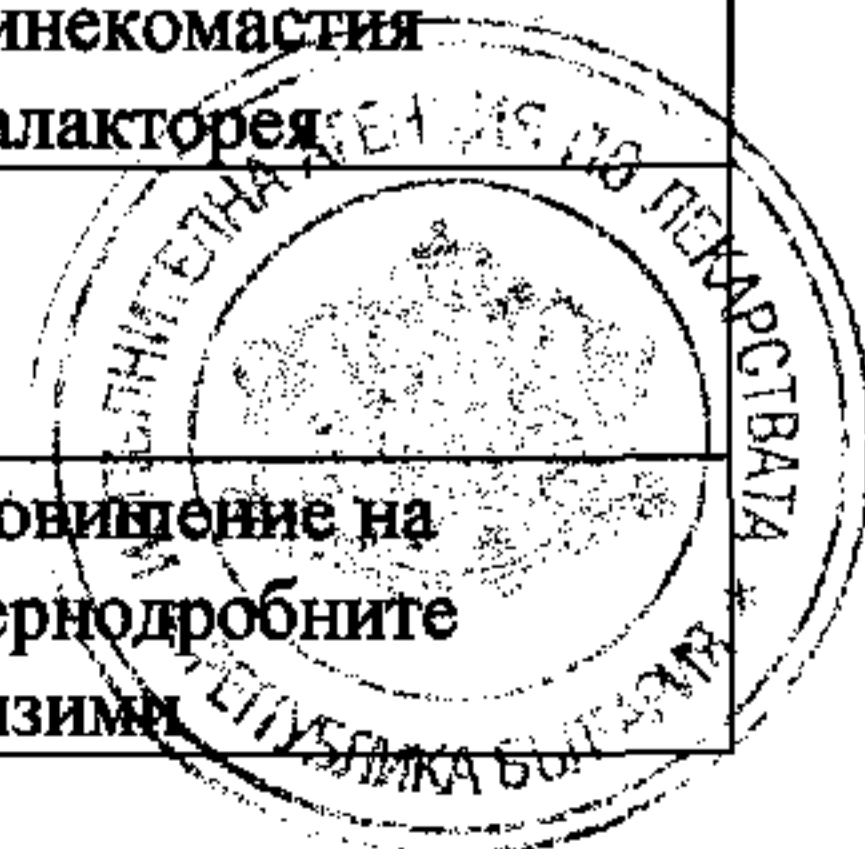
Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са били главоболие, замаяност, стомашно-чревни нарушения, гадене, констипация и коремна болка, както и брадикардия, тахикардия, палпитации, хипотония, горещи вълни, периферен оток и умора.

Нежелани лекарствени реакции, докладвани от клинични изпитвания и пост-маркетингови наблюдения:

MeDRA –база данни на системо–органни	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота



класове				
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност		Парестезии Тремор	Екстрапирамидни нарушения Парализи (тетрапарализи) ¹ , Припадъци;
Психични нарушения			Сънливост	
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус	Вертиго
Сърдечни нарушения	Брадикардия	Палпитации Тахикардия		AV-блок (I, II, III, степен) Сърдечна недостатъчност Синусов арест, Синусова брадикардия, Асистолия;
Съдови нарушения	Хипотония, Горещи вълни			
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Запек	Коремна болка	Повръщане	Дискомфорт в областта на корема Хиперплазия на венците илеус
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хиперхидрозис	Ангиедем Синдром на Стивънс-Джонсън Еритема мултиформе Алопеция Сърбеж Пурпура, Макулопапуларен обрив Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Арталгия Мускулна слабост Миалгия
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
--	--	--	--	----------------------------------

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; тел.: +35 928903417; уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

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

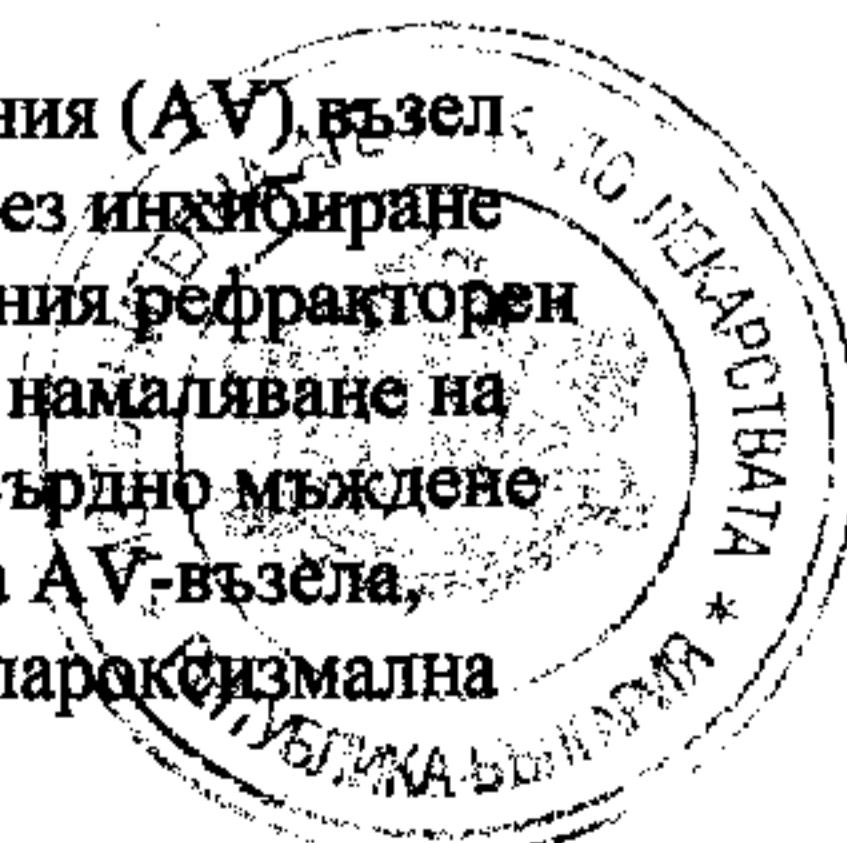
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни блокери на калциевите канали, фенилалкиламинови деривати, АТС код: C08DA01.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

Електрическата активност през сино-атриалния (SA) и атрио-вентрикуларния (AV) възел зависи в значителна степен от калциевия инфлукс през бавните канали. Чрез инхибиране на този инфлукс, верапамил забавя AV-провеждането и удължава ефективния рефракторен период в AV-възела по начин, свързан с честотата. Този ефект довежда до намаляване на вентрикуларната честота при пациенти с предсърдно трептене и/или предсърдно мъждене и до бърз вентрикуларен отговор. Чрез прекъсване на reentry-механизма на AV-възела, верапамил може да възстанови нормалния синусов ритъм при пациенти с пароксизмална



вентрикуларна тахикардия, включително Wolff-Parkinson-White синдром. Верапамил няма ефекти върху проводимостта на допълнителните байпас пътища.

Клинична ефикасност и безопасност

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

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

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

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 сърдечният индекс обичайно не е намален, но при пациенти с умерена до тежка сърдечна дисфункция (белодробно вклинено налягане над 20 mmHg, фракция на изтласкване под 30%) може да се наблюдава остро влошаване на сърдечната недостатъчност. Пикът на терапевтичния ефект се появява от 3 до 5 минути след болус инжекция на верапамил.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Верапамилният хидрохлорид е рацемична смес, състояща се от равни части на R-енантиомер и S-енантиомер. Верапамил се метаболизира екстензивно. Норверапамил е един от 12 метаболити, откриващи се в урината, има 10 до 20% от фармакологичната активност на верапамил и представлява 6% от екскретираното лекарство. Равновесните плазмени концентрации на норверапамил и верапамил са подобни. Равновесното състояние се достига след 3 до 4 дни, след многократно приложение, веднъж дневно.

Абсорбция

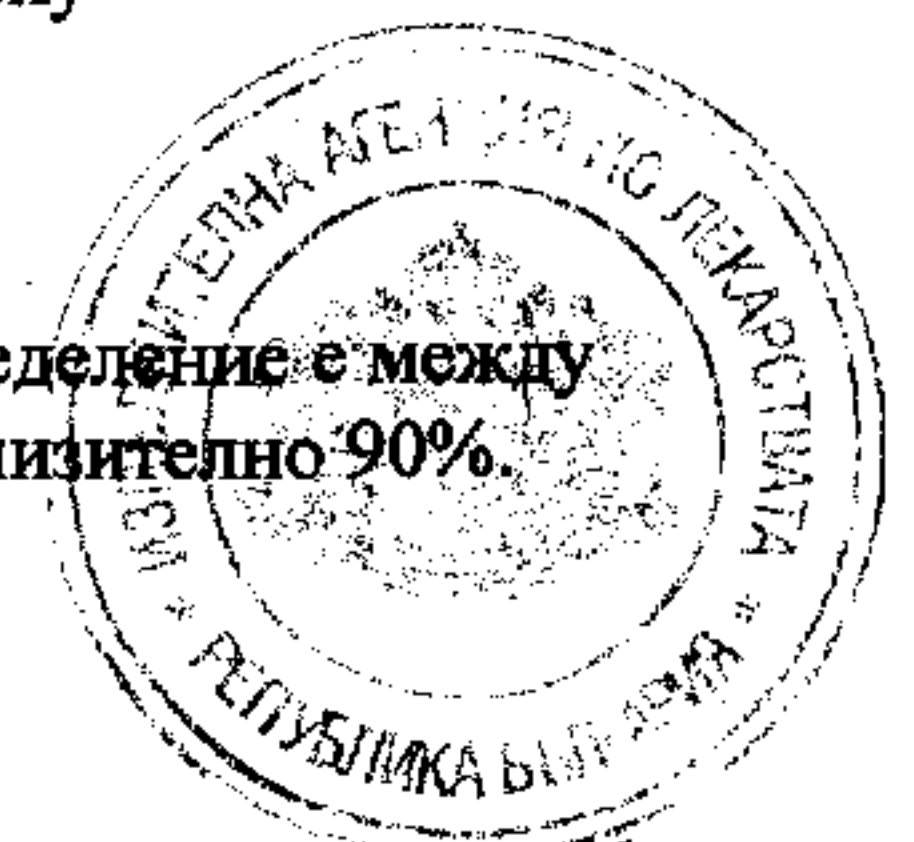
Над 90% от верапамил се абсорбира бързо в тънките черва след перорално приложение. Средната системна бионаличност на непромененото вещество след еднократна доза верапамил с незабавно освобождаване е 22%, а при верапамил с удължено освобождаване е приблизително 33%, което се дължи на екстензивния first-pass метаболизъм. При многократно приложение бионаличността е около два пъти по-висока. Пикови плазмени нива на верапамил се достигат от 1 до 2 часа след приложението на формите с незабавно освобождаване и от 4 до 5 часа след прилагане на формите с удължено освобождаване.

Пиковите плазмени концентрации на норверапамил се достигат приблизително от 1 до 2 часа след прилагане на формите с бързо освобождаване и от 4 до 5 часа след прилагане на формите с удължено освобождаване. Наличието на храна няма ефект върху бионаличността на верапамил.

Разпределение

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

Биотрансформация



Верапамил се метаболизира екстензивно. *In vitro* метаболитни проучвания показват, че верапамил се метаболизира чрез цитохром P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. При здрави мъже, перорално приложеният верапамил се метаболизира екстензивно в черния дроб, с установени 12 метаболити, повечето от които в много ниски концентрации.

Основните метаболити са идентифицирани като различни N и O-деалкилирани продукти на верапамил. От тези метаболити само норверапамил има значим фармакологичен ефект (приблизително 20% от изходното съединение), което е наблюдавано в проучване с кучета.

Елиминиране

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

След перорално приложение времето на полуелиминиране е 3 до 7 часа. За 24 часа с урината се екскретира 50% от приложената доза, а в рамките на 5 дни - 70% от приложената доза. До 16% се екскретира с изпражненията. Около 3 до 4% от екскретираното през бъбреците лекарство е в непроменен вид. Общият клирънс на верапамил е почти толкова висок колкото чернодробния кръвен поток, приблизително 1 l/h/kg (в интервал 0,7-1,3 l/h/kg).

Специални популации

Педиатрична популация

Налична е ограничена информация за фармакокинетиката в педиатричната популация. След интравенозно дозиране, средният полуживот на верапамил е бил 9,17 часа и средният клирънс е бил 30 l/h, докато за възрастен с тегло 70 kg той е около 70 l/h. 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, дължащ се на ниския перорален клирънс и високия обем на разпределение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При репродуктивни проучвания верапамил е приложен в дози по-високи от пероралната дневна доза до 1,5 пъти при зайци и до 6 пъти при плъхове (съответно 15 mg/kg/ден и 60 mg/kg/ден). Резултатите показват, че няма данни за тератогенност. При плъхове, обаче, тази многократно по-висока доза от прилаганата при хора е била ембриотоксична и е забавила феталния растеж и развитие, вероятно поради неблагоприятни ефекти върху майката, които са довели до забавяне увеличаване на теглото и. Тази перорална доза е причинила също хипотония при плъхове.

При бременни жени не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

Лактоза монохидрат

Пшенично нишесте

Магнезиев стеарат

Колоиден безводен силициев диоксид

Желатин

Талк.

Филмово покритие:

Хипромелоза

Титанов диоксид

Талк

Макрогол

Глицерол

Сиковит тартразин 85 (E102).

6.2 Несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16

1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20030006/13.01.2003

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

13.01.2003



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2015

