

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Verapamil Alkaloid®/Верапамил Алкалоид® 40 mg или 80 mg обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 40 mg верапамил хидрохлорид.
Една таблета содржи 80 mg верапамил хидрохлорид.
Помошни супстанции: лактоза монохидрат; сахароза.

За целосна листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- Обложени таблети.

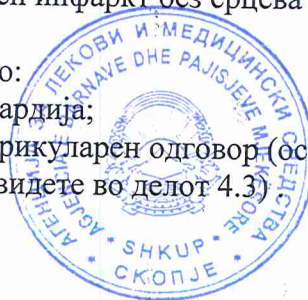
Верапамил Алкалоид 40 mg се тркалезни, жолти, сјајни, биконвексни, обложени таблети.

Верапамил Алкалоид 80 mg се тркалезни, жолти, сјајни, биконвексни, обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

- Симптоматска коронарна болест:
 - хронична стабилна ангина пекторис;
 - нестабилна ангина пекторис (позната како крешчендо или ангина во мирување);
 - вазоспастична ангина (позната како Принцметалова ангина);
 - ангина пекторис кај пациенти по миокарден инфаркт без срцева слабост кај кои не се применува терапија со бета-блокатори.
- Нарушувања на спроводниот систем на срцето:
 - пароксизмална суправентрикуларна тахикардија;
 - атријална фибрилација/флатер со брз вентрикуларен одговор (освен кај WPW синдромот или Lown-Ganong-Levine синдромот, видете во делот 4.3)
- Хипертензија.



4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Дозата на верапамил хидрохлорид треба да се приспособи индивидуално, во зависност од тежината на заболувањето. Долгогодишното клиничко искуство покажало дека средната дневна доза е помеѓу 240 и 360 mg за сите индикации. При долготрајна употреба, дневната доза не треба да е поголема од 480 mg, така што поголемите дози може да се употребуваат при краткотраен третман.

Возрасни и адолесценти над 50 kg

Симптоматска коронарна болест

Препорачаната дневна доза е од 120 до 480 mg, поделена во три или четири дози.

Хипертензија

Препорачаната дневна доза е од 120 до 360 mg, поделна во три дози.

Нарушувања на спроводниот систем на срцето

Препорачаната дневна доза е од 120 до 480 mg, поделена во три или четири дози.

Верапамил хидрохлорид треба да се употребува кај пациенти коишто би можеле да покажат успешни резултати со примена на мала доза (на пример пациенти со нарушувања на хепаталната функција и стари лица).

Педијатриска популација (само за нарушувања на спроводниот систем на срцето)

Дозирање кај деца под 6 години: Се препорачува дневна доза од 80 до 120 mg, поделена во 2 или 3 дози.

Дозирање кај деца од 6 до 14 години: Се препорачува дневна доза од 80 до 360 mg, поделена од 2 до 4 дози.

Пациенти со нарушување на бубрежната функција

Кај пациенти со нарушување на бубрежната функција верапамил хидрохлорид се употребува со претпазливост и со постојано следење на состојбата на пациентот (видете во делот 4.4).

Пациенти со нарушување на функцијата на прниот дроб

Кај пациенти со нарушување на функцијата на прниот дроб, метаболизмот на овој лек е одложен во поголема или помала мера, во зависност од тежината на нарушувањето на хепаталната функција, што предизвикува потенцирање и продолжување на дејството на верапамилот. Поради тоа, потребно е внимателно приспособување на дозирањето кај пациенти со нарушување на хепаталната функција и примена на мала доза на почетокот на лекувањето (80 – 120 mg).

Начин на примена

За орална употреба.

Таблетите се земаат со доволно количество течност, без кршење или цвакање, заедно или кратко време по оброкот.

Верапамил не треба да се зема со сок од грејпфрут (видете во делот 4.5).

Овој лек не треба да се применува кај пациентите со ангина пекторис во првите седум дена од појавата на миокардниот инфаркт.

4.3 Контраиндикации

- Преостливост на верапамил или на некои од помошните супстанции наведени во делот 6.1
- Кардиоваскуларен шок
- Блок АВ од втор или од трет степен (освен кај пациенти со функционален артефициелен пејсмекер)
- Синдром на болен синус (освен кај пациенти со функционален артефициелен пејсмекер)
- Срцева слабост со намалена ејекциона фракција под 35 % и/или пулмонален капиларен притисок повисок од 20 mm Hg (освен ако не е секундарен на суправентрикуларна тахикардија)
- Истовремена интравенска примена на бета-адренергични блокатори (освен во единиците за интензивна нега)
- Атријална фибрилација/флатер, во присуство на дополнителен заобиколен пат (како на пр. Wolff-Parkinson-White синдром, Lown-Ganong-Levine синдром). Овие пациенти се со ризик за развој на вентрикуларна тахиаритмија вклучувајќи и вентрикуларна фибрилација
-
- Комбинации со ивабрадин (видете во делот 4.5)

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Акутен миокарден инфаркт

Овој лек се употребува со претпазливост кај пациенти со акутен миокарден инфаркт комплициран со брадикардија, изразена хипотензија или со левовентрикуларна дисфункција.

Блок на срце/блок АВ од прв степен/брадикардија/асистолија

Верапамил хидрохлорид дејствува на атриовентрикуларниот и на синоатријалниот јазол и го продолжува атриовентрикуларното кондуктивно време. Овој лек се употребува со претпазливост при развој на блок АВ од втор или од трет степен (контраиндикација) или при појава на унифасцикуларен, бифасцикуларен или трифасцикуларен блок на гранка кој бара прекин на намалувањето одредени дози или прекин на употребата на верапамил хидрохлорид, а доколку е потребно и примена на соодветна терапија.

Верапамил хидрохлорид влијае на атриовентрикуларниот и на синоатријалниот јазол што во ретки случаи може да предизвика блок АВ од втор или од трет степен, брадикардија, како и асистолија во екстремни случаи. Ова е поверојатно да се случи кај

пациенти со синдром на болен синус (болести на синоатријалниот јазол), почесто кај постарите лица.

Асистолијата, освен кај пациентите со синдром на болен синус, најчесто е со кратко времетраење (неколку секунди или помалку), со спонтано враќање во АВ-нодален или нормален синус-ритам. Доколку ова не се случи веднаш, потребен е соодветен итен третман (видете во делот 4.8).

Антиаритмици, бета-блокатори и анестетици

Антиаритмиците (флекаинид и дизопирамид), бета-блокаторите (метопролол и пропранолол) и анестетиците може да реагираат заедно при истовремена примена на верапамил, со потенцирање на кардиоваскуларните ефекти (зголемена можност за АВ блок, изразено намалување на срцевата работа, индукција на срцева слабост, потенцирана хипотензија).

Кај еден пациент со истовремена примена на тимолол, капки за очи (бета-блокатор), и верапамил е забележана појава на асимптоматска брадикардија (36 удари/минута) со појава на миграторни жаришта за стимулирање на срцевата работа.

Дигоксин

Доколку верапамил се применува заедно со дигоксин, потребно е намалување на дозата на дигоксин (видете во делот 4.5).

Срцева инсуфициенција

Пациентите со срцева инсуфициенција и со ејекциона фракција поголема од 35 % треба да бидат во компензирана состојба пред почетокот на третманот со верапамил и понатаму соодветно да се лекуваат.

Инхибитори на HMG Co-A редуктаза (статици)

Видете во делот 4.5.

Нарушувања на невромускуларната трансмисија

Верапамил хидрохлорид треба да се употребува со претпазливост кај заболувањата со нарушување на невромускуларната трансмисија (мијастенија гравис, Ламберт-Итонов синдром, напредната Душенова мускуларна дистрофија).

Хипотензија

При појава на хипотензија (систолен притисок под 90 mmHg), потребно е внимателно следење на состојбата.

Посебни популации

Нарушување на бубрежната функција

Иако во некои студии се покажало дека нарушувањето на бубрежната функција нема ефект на фармакокинетиката на верапамил кај пациенти во последниот стадиум на бубрежна инсуфициенција, одредени случаи укажуваат дека верапамилот треба да се употребува со претпазливост и под посебен надзор (со редовно следење на ЕКГ, крвен притисок). Верапамилот не може да се отстрани со хемодијализа.



Нарушување на хепаталната функција

Овој лек се употребува со претпазливост кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб (видете во делот 4.2).

Овој лек содржи лактоза. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, целосен дефицит на лактаза или глукозно-галактозна малапсорпција не треба да го употребуваат овој лек.

Овој лек содржи сахароза. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на фруктоза, глукозно-галактозна малапсорпција или сахарозно-изомалтазна инсуфициенција, не треба да го употребуваат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во една таблета, така што може да се каже дека е без натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Во *in vitro* метаболички студии е утврдено дека верапамил се метаболизира од цитохром P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и од CYP2C18.

Клинички значајни интеракции се пријавени со CYP3A4 инхибитори кои предизвикуваат зголемување на присуството на верапамилот во плазмата додека индукторите на CYP3A4 го намалуваат нивото на верапамилот. Затоа, пациентите треба да се следат за интеракции.

Верапамил е инхибитор на ензимот CYP3A4 и на P-гликопротеинот (P-gp).

Истовремена примена на верапамил со лек за којшто се знае дека главно е метаболизиран од CYP3A4 или е супстрат на P-gp може да биде поврзана со зголемување на концентрацијата на лекот, со што може да се засилат или да се продолжат и терапевтските и несаканите дејства на истовремено употребениот лек. Следната табела содржи листа на потенцијалните интеракции на лекови со верапамил:

Конкомитентен лек	Потенцијален ефект на верапамил или на конкомитентниот лек	Коментар
Алфа-блокатори		
Празосин	↑ празосин C _{max} (~40%) без ефект на полуживот	Дополнителен хипотензивен ефект
Теразосин	↑ теразосин AUC (~24%) и C _{max} (~25%)	
Антиаритмици		
Флекаинид	Минимално влијание на плазматскиот клиренс на флекаинид (<~10%); без ефект на плазматскиот клиренс на верапамил	Следат дополнителни информации

Кинидин	↓ орален клиренс на квинидин (~35 %)	Хипотензија; Пулмонален едем кај пациенти со хипертрофична опструктивна кардиомиопатија
Амиодарон	Зголемена концентрација на амиодарон во плазмата	
Антиастматици		
Теофилин	↓ орален и системски клиренс за ~20 %	Редукција на CL е намалена кај пушачи (~11 %)
Антиконвулзиви/антиепилептици		
Карбамазепин	↑ карбамазепин AUC (~46 %) кај пациенти со рефракторна парцијална епилепсија	Зголемено ниво на карбамазепин, што може да доведе до појава на карбамазепински несакани дејства, како диплопија, главоболка, атаксија или вртоглавица.
Фенитоин	↓ концентрација на верапамил во плазмата	
Антидепресиви		
Имипрамин	↑ имипрамин AUC (~15 %)	Нема ефект на нивото на активен метаболит, десипирамин
Антидијабетици		
Глибенкламид	↑ глибурид Стах (~28 %), AUC (~26 %) Зголемување на концентрацијата на верапамил во плазмата.	
Метформин	Истовремената употреба на верапамил и на метформин може да ја намали ефикасноста на метформин.	
Лекови против гихт		
Колхицин	Можно ↑ на нивото на колхицин ↑ колхицин AUC (~2,0 пати) и Стах (~1,3 пати)	Намалена доза колхицин (видете во делот за колхицин)
Антиинфективи		

Кларитромицин	можно ↑ на нивото на верапамил	
Еритромицин	можно ↑ на нивото на верапамил	
Рифампицин	↓ верапамил AUC (~97 %), C _{max} (~94 %), орална биорасположливост (~92 %) Нема промена на фармакокинетичките карактеристики при интравенска примена на верапамил.	Може да го намали хипотензивниот ефект
Телитромицин	можно ↑ на нивото на верапамил	
Антинеопластици		
Доксорубицин	↑ доксорубицин AUC (89%) и C _{max} (61%) со орална администрација на верапамил	Кај пациенти со микроцелуларен белодробен карцином.
	Нема значителна промена во РК на доксорубицин при интравенска администрација на верапамил.	Кај пациенти со напредни неоплазми
Азолни фунгистатици		
Клотримазол	Зголемена концентрација на верапамил во плазмата.	
Кетоконазол	Зголемена концентрација на верапамил во плазмата.	
Итраконазол	Зголемена концентрација на верапамил во плазмата.	
Барбитурати		
Фенобарбитал	↑ оралниот клиренс на верапамил (~5-пати)	
Бензодијазепини и други анксиолитици		
Буспирон	↑ буспирон AUC, C _{max} by ~3,4 пати Зголемена концентрација на верапамил во плазмата.	
Мидазолам	↑ мидазолам AUC (~3 пати) и C _{max} (~2 пати) Зголемена концентрација на верапамил во плазмата	



Бета-блокатори		
Метопролол	↑ метопролол AUC (~32,5 %) и C _{max} (~41 %) кај пациенти со ангина Зголемена концентрација на верапамил во плазмата.	Видете во делот 4.4
Пропранолол	↑ пропранолол AUC (~65 %) и C _{max} (~94 %) кај пациенти со ангина Зголемена концентрација на верапамил во плазмата.	
Срцеви гликозиди		
Дигитоксин	↓ на целокупниот клиренс на дигитоксин (~27 %) и екстраренален клиренс (~29 %)	
Дигоксин	Здрави индивидуи: ↑ C _{max} до (~44 %) ↑ дигоксин C _{12h} (53 %) ↑ C _{ss} до (~44 %) и ↑ AUC до (~50 %)	Потребно е намалување на дозата дигоксин.
H2 рецепторни антагонисти		
Циметидин	↑ AUC на R- (~25 %) и S- (~40 %) верапамил со одговор на ↓ на R- и S- верапамил клиренсот	Циметидинот го намалува клиренсот на интравенски применетиот верапамил.
Имуносупресиви		
Циклоспорин	↑ циклоспорин AUC, C _{ss} , C _{max} приближно за ~45 %	
Еверолимус	Еверолимус: ↑ AUC (~3,5-пати) and ↑ C _{max} (~2,3 пати) Верапамил: ↑ C _{trough} (~2,3 пати)	Неопходно е одредување на концентрацијата и приспособување на дозата еверолимус.
Сиролимус	Сиролимус ↑ AUC (~2,2 пати); С-верапамил ↑ AUC (~1,5 пати)	Неопходно е одредување на концентрацијата и приспособување на дозата сиролимус.
Такролимус	можно ↑ нивото на такролимус	

Антилипемиици (инхибитори на HMG CoA редуктаза)		
Аторвастатин	можно ↑ нивото на аторвастатин Наголемување на AUC (~43 %) на верапамил	Следуваат додатни информации.
Ловастатин	можно ↑ на нивото на ловастатин верапамил AUC (~63 %) и C _{max} (~32 %)	
Симвастатин	↑ симвастатин AUC (~2,6 пати), C _{max} (~4,6 пати)	
Серотонин рецепторни антагонисти		
Алмотриптан	↑ алмотриптан AUC (~20 %) ↑ C _{max} (~24 %) Зголемена концентрација на верапамил во плазмата.	
Урикозурици		
Сулфинпиразон	↑ орален клиренс на верапамил (~3 пати) ↓ биорасположливост (~60 %) Нема промени во РК при интравенска примена на верапамил.	Може да го намали хипотензивниот ефект.
Други лекови за лекување кардиоваскуларни заболувања		
Ивабрадин	Истовремената употреба на верапамилот со ивабрадин е контраиндицирана поради дополнителниот ефект на намалување на срцевата фреквенција.	Видете во делот 4.3.
Други		
Сок од грејпфрут	↑ R- (~49 %) и S- (~37 %) верапамил AUC ↑ R- (~75 %) и S- (~51 %) верапамил C _{max}	Полуживотот на елиминација и бубрежниот клиренс не се афектирани. Не треба да се консумира сок од грејпфрут при примена на верапамил.



Кантарион	↓ R- (~78 %) и S- (~80 %) верапамил AUC со соодветна редукција во C_{max}
-----------	---

Останати интеракции со лекови и додатни информации за интеракциите со лекови

Антивирусни лекови за ХИВ: поради метаболичкиот инхибиторен потенцијал на некои од антивирусните лекови за ХИВ, како ритонавир, плазматските концентрации на верапамил може да се зголемат. Потребна е претпазливост или намалување на дозата на верапамил.

Литиум: Зголемена осетливост на ефектите на литиумот (невротоксичност) се пријавувани при истовремена примена на верапамил хидрохлорид и литиум, без промена или со зголемување на серумското ниво на литиум. Додавањето верапамил хидрохлорид резултира со намалување на серумското ниво на литиум кај пациентите што примаат стабилна хронична терапија со орален литиум. Пациентите што ги земаат и двата лека треба да се следат внимателно.

Невромускулни блокатори: може да биде потенциран ефектот на невромускулните блокатори (кураре и деполаризирачките лекови). Неопходно е намалување на дозата на верапамил хидрохлорид и/или на дозата на невромускулните блокатори при нивна истовремена употреба.

Аспирин: зголемена тенденција кон крвавење.

Дабигатран: кога верапамил бил даван перорално заедно со дабигатран етексилат (150 mg), супстрат на P-gp, C_{max} и AUC на дабигатранот биле зголемени. Меѓутоа, степенот на овие промени зависел од интервалот на давањето и од формулацијата на верапамилот.

Кога 120 mg верапамил во формулација со непосредно ослободување бил даден еден час пред единечна доза дабигатран етексилат, C_{max} на дабигатранот се зголемила за приближно 180 %, а AUC за приближно 150 %. Не биле забележани значителни интеракции кога верапамил бил даден 2 часа по дабигатран етексилат (зголемување на C_{max} за приближно 10 % и на AUC за приближно 20 %).

Кога верапамил се комбинира со дабигатран етексилат, препорачливо е внимателно клиничко следење, особено ако се појави крвавење, а посебно кај пациенти со лесна до умерена бубрежна инсуфициенција.

Други директни перорални антикоагуланти (DOAC):

инхибиторите на CYP3A4 и на P-gp, каков што е верапамилот, може да ја зголемат концентрацијата на DOAC во плазмата до клинички значаен степен. Некои податоци покажуваат можно зголемување на ризикот од хеморагија, особено кај пациенти со фактори на ризик. При истовремено давање верапамил, можно е да треба да се намали дозата на DOAC (видете во упатства за дозирање во информациите за производот).

Етанол (алкохол): зголемена концентрација на етанолот во плазмата.

Инхибитори на HMG Co-A редуктаза (статици): лекувањето со инхибитори на HMG CoA редуктаза (симвастатин, аторвастатин или ловастатин) кај пациенти што земаат верапамил треба да се започне со најмала можна доза и последователно да се титрира. Доколку терапијата со верапамил се додаде кај пациенти што веќе примаат инхибитори на HMG CoA редуктаза (симвастатин, аторвастатин, ловастатин), потребно

е да се редуцира дозата на статиноот и да се ретитрира во однос на серумските концентрации на холестерол.

Флувастатин, правастатин и росувастатин не се метаболизираат преку CYP3A4 и помала е веројатноста да стапуваат во интеракција со верапамил.

Антихипертензивни, диуретици, вазодилататори: Потенцирање на хипотензивниот ефект.

Антиаритмици (флекаинид и дизопирамид), бета-блокатори (метопролол и пропранолол) и инхалациони анестетици: заемно потенцирање на кардиоваскуларните ефекти (зголемена можност за блок АВ, зголемено намалување на срцевата работа, индукција на срцева слабост, потенцирана хипотензија).

Интравенските бета-блокатори не треба да се применуваат за време на примената на интравенски верапамил (освен во одделите за интензивна нега; видете во делот 4.3). Истовремената примена на интравенски верапамил и на антиадренергичните агенсии може да доведе до прекумерно намалување на крвниот притисок. Ова е од особена важност за појавата на несакани реакции кај пациентите со анамнеза за кардиоваскуларно заболување, како што се тешка кардиомиопатија, конгестивна срцева слабост или неодамнешен миокарден инфаркт, бидејќи истовремената интравенска примена на бета-блокаторите или дизопирамид со интравенски верапамил предизвикува супресија на миокардната контрактилност и на атриовентрикуларната спроводливост (видете во делот 4.8).

4.6 Бременост и доење

Бременост

Верапамил ја преминува плацентарната бариера. Концентрацијата во плазмата земена од умбиликалната вена е 20 – 90 % од концентрацијата во мајчината крв. Нема соодветни и добро контролирани студии кај бремени жени. Податоците од ограничен број лекувани жени со перорален верапамил не укажуваат на тератогено дејство. Студиите на животни покажале репродуктивна токсичност (видете во делот 5.3). Верапамилот не треба да се применува во првиот и во вториот триместар од бременоста.

Примената во третиот триместар од бременоста е дозволена во исклучителни случаи, со посебна проценка на ризикот за мајката и за детето.

Доење

Верапамил се излучува во мајчиното млеко (концентрацијата во мајчиното млеко е 23 % од концентрацијата во плазмата од мајчината крв). Ограничени податоци кај луѓе при орална примена на верапамил покажале дека релативната доза кај новороденчиња е ниска (0,1 – 1 % од мајчината орална доза) и дека употребата на верапамил може да биде компатибилна со доењето. Не може да се исклучи ризикот кај новороденчиња или кај доенчиња. Поради потенцијални сериозни несакани реакции кај доенчињата што се на исхрана со мајчино млеко, верапамил треба да се употребува за време на доењето само ако е неопходно за здравјето на мајката.

Постојат податоци за појава на индивидуални случаи на хиперпролактинемија и галактореја.



4.7 Влијание врз способноста за возење или за управување со машини

Поради антихипертензивниот ефект, во зависност од индивидуалната осетливост, способноста на пациентот за возење или за управување со машини може да биде нарушена. Ова особено може да се јави во почетната фаза од лекувањето, при зголемување на дозата, во случај да се преминува од еден лек на друг и доколку се консумира алкохол. Верапамил може да го зголеми нивото на алкохолот во крвта и да ја намали елиминацијата поради што дејството на алкохолот може да биде потенцирано.

4.8. Несакани дејства

Несаканите дејства се спонтано пријавувани во текот на долгогодишната употреба на оралниот верапамил.

Честотата на појава е дефинирана како:

многу чести ($> 1/10$),

чести ($\geq 1/100, < 1/10$),

не многу чести ($\geq 1/1000, < 1/100$),

ретки ($\geq 1/10,000, < 1/1000$),

многу ретки ($< 1/10,000$),

непознати (не може да се проценат од достапните податоци).

Најчесто пријавувани несакани реакции се:

- главоболка;
- вртоглавица или зашеметеност;
- гастроинтестинални нарушувања: гадење, опстипација и абдоминална болка;
- брадикардија;
- тахикардија;
- палпитација;
- хипотензија;
- црвенило;
- периферни отоци;
- замор.

Несаканите ефекти пријавени при терапија со верапамил се наведени подолу по органски системи:

Нарушувања во имунолошкиот систем

Непозната: хиперсензитивност.

Нарушување на нервниот систем

Чести: главоболка, вртоглавица или зашеметеност.

Ретки: парестезија, тремор.

Непозната: парализа (тетрапареза)¹, екстрапирамидални нарушувања, грчеви.



Нарушувања во метаболизмот и во исхраната
Не многу чести: намалена гликозна толеранција.
Непозната: хиперкалиемија.

Психијатриски нарушувања
Чести: нервоза.
Ретки: сомноленција.

Нарушувања на увото и на лабиринтот
Ретки: тинитус.
Непозната: вертиго.

Срцеви нарушувања
Чести: брадикардија, појава на срцева слабост или влошување на веќе постојната срцева слабост, изразено низок крвен притисок и/или ортостатска хипотензија.
Не многу чести: палпитации, тахикардија.
Непозната: атриовентрикуларен блок (1°, 2°, 3°), срцева слабост, синусен застој, синусна брадикардија, асистолија.

Васкуларни нарушувања
Чести: хипотензија, црвенило.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања
Непозната: бронхоспазам, диспнеја.

Гастроинтестинални нарушувања
Чести: опстипација, гадење.
Не многу чести: абдоминална болка.
Ретки: повраќање.
Непозната: илеус, гингивална хиперплазија, абдоминален дискомфорт.

Нарушувања на хепатобилијарниот систем
Не многу чести: алергиски хепатитис со реверзибилно зголемување на специфичните хепатални ензими.

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво
Чести: еритромелалгија.
Ретки: хиперхидроза.
Многу ретки: фотодерматитис.
Непозната: ангиоедем, Stevens-Johnson синдром, мултиформен еритем, макулопапуларен исип, алопеција, јадеж, уртикарија, пурпура, пруритус.

Нарушувања на мускулно-коскено и на сврзното ткиво
Многу ретки: влошување на мијастенија гравис, Ламберт-Итонов синдром и напредната Душенова мускулна дистрофија.
Непозната: мускулна слабост, мијалгија, артралгија.



Нарушувања на реналниот и на уринарниот систем

Непозната: бубрежна слабост.

Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките

Непозната: еректилна дисфункција, галактореја, гинекомастија.

Општи нарушувања и промени што се јавуваат на местото на апликација

Чести: периферни отоци.

Не многу чести: замор.

Лабораториски испитувања

Непозната: покачено ниво на пролактинот во крвта.

¹Постојат поединечни постмаркетиншки пријави за појава на парализа (тетрапареза) поврзана со комбинираната употреба на верапамил и на колхицин. Тоа може да се должи на преминот на колхицин преку крвномозочната бариера поради инхибицијата на CYP3A4 и P-gp од верапамилот (видете во делот 4.5).

Кај пациентите со срцев пејсмејкер не е исклучена можноста за зголемување на темпото и на сензитивноста на пејсмејкерот.

Кај пациентите со тешка кардиомиопатија, конгестивна срцева слабост или неодамнешен миокарден инфаркт може да настанат сериозни несакани дејства при истовремена примена на интравенски бета-блокатори или дисопирамид со интравенски верапамил хидрохлорид поради нивниот кардиодепресорен ефект.

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“ бр. 54, кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Симптоми

По интоксикација со верапамил хидрохлорид, симптомите на предозирање прогредираат во согласност со внесената количина, времето на интервенциите за детоксификација и миокардната контрактилност (зависна од возраста).

Кај случаи на тешка интоксикација се забележани следните симптоми сериозно намалување на крвниот притисок, срцева слабост, брадиаритмии или тахиаритмии (на пр., нодален ритам со АВ дисоцијација и повисок степен на блок АВ), коишто може да доведат до кардиоваскуларен шок и до срцев застој.



Нарушена свест, па дури и кома, хипергликемија, хипокалемија, метаболична ацидоза, хипоксија, синдром на акутен респираторен дистрес, кардиоген шок со пулмонален едем, нарушување на бубрежната функција и конвулзии. Ретко се пријавени смртни случаи.

Третман

Од терапевтска гледна точка, приоритет треба да бидат детоксификација и враќање на стабилна кардиоваскуларна состојба.

Терапевтските мерки се спроведуваат според времето и начинот на примена на лекот, како и според природата и сериозноста на симптомите на интоксикација.

Во случај на интоксикација со поголеми количини на формулации со продолжено ослободување, треба да се нагласи дека ослободување на активната супстанција и апсорпција во цревата може да настанат по 48 часа од внесувањето.

По перорална интоксикација со верапамил се советува гастрична лаважа дури и по 12 часа од внесувањето ако не се детектира гастроинтестинален мотилитет (кркореење на цревата). Доколку постои сомневање за предозирање со формулации со продолжено ослободување, индицирани се мерки за екстензивна елиминација, како присилно повраќање, вшмукување на содржината од желудникот и тенкото црево под ендоскоп, иригација на колонот, давање лаксатив и клизма со голем волумен.

Верапамил хидрохлорид не може да се отстрани со хемодијализа. Меѓутоа, се препорачува хемофилтрација и, можеби, плазмафеза (висок степен на врзување на калциумовите антагонисти со протеините од плазмата.

Стандардни интервенции за ресусцитација во одделот за интензивна нега, како надворешна масажа на срцето, вентилација, дефибрилација и/или терапија со пејсмејкер.

Специфични мерки

Елиминирање на кардиодепресивните ефекти хипотензија и брадикардија.

Брадиаритмиите симптоматски се третираат со атропин и/или со бета-адренергични агонисти (изопреналин, орципреналин); за критични брадиаритмии е потребно привремено пејсирање. Асистола треба да се третира со вообичаените методи, вклучително и бета-адренергична стимулација (изопреналин).

Специфичен антидот е калциум, 10 – 20 ml на 10 % калциум глуконат интравенски раствор (2,25 – 4.5 mmol), доколку е потребно со повторена инјекција или континуирана инфузија (5 mmol/hr).

Хипотензија, која е последица на кардиоген шок и артериска вазодилатација, се третира со допамин (до 25 µg на килограм телесна тежина во минута), добутамин (до 15 µg на килограм телесна тежина во минута), епинефрин или норепинефрин. Дозирањето на овие лекови се врши само според постигнатиот ефект. Нивото на калциум во серумот треба да се одржува да биде на горната граница на нормалата или малку покачено. Во раната фаза треба да се надоместат и течностите поради



артериската вазодилатација (Рингеров раствор или раствор на натриум хлорид).

5 ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: селективни блокатори на калциумовите канали со директен кардијален ефект, деривати на фенилалкаламин.

Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТC): C08DA01

5.1 Фармакодинамички својства

Механизам на дејство.

Верапамил го инхибира трансмембранскиот инфлукс на јоните на калциум во срцето и клетките на мазната мускулатура на крвните садови. Потребата за кислород во миокардот се намалува директно како резултат на ефектот на метаболичките процеси кои трошат енергија на миокардната клетка поради намалување на оптоварувањето. Поради неговиот ефект на мазната мускулатура на коронарните крвни садови, верапамил го зголемува крвниот проток во миокардот, дури и во постстенотичните делови, и го ослободува коронарниот спазам.

Овие особености придонесуваат за антиисхемичниот и антиангиналниот ефект на верапамилот во сите типови коронарна артериска болест.

Верапамил има значителен антиаритмичен ефект, особено кај суправентрикуларните аритмии. Го одложува кондуктивниот импулс во АВ-јазолот. Поради ова, синусниот ритам се возобновува и/или вентрикуларната рата се нормализира, во зависност од типот на аритмија. Нормално, ратата или не е афектирана или е само минимално намалена.

Антихипертензивниот ефект на верапамил произлегува од намалениот периферен васкуларен отпор, без наголемување на срцевата рата како рефлексен одговор. Како и првиот ден од третманот, крвниот притисок паѓа, ефектот перзистира и при долготрајна терапија.

5.2 Фармакокинетички својства

Верапамил хидрохлорид е рацемска смеса од еднакви делови на R- и S-енантиомери. Верапамилот се метаболизира екстензивно. Норверапамил е еден од 12 метаболити кои се идентификувани во урината и ја има 10 – 20 % од фармаколошката активност на верапамилот и е 6 % од екскретираниот лек. Концентрацијата во плазмата при постигнување рамнотежа на норверапамил и на верапамил е слична. Рамнотежата по повеќекратно еднодневно дозирање се постигнува за 3 – 4 дена.

Апсорпција

Околу 90 % од верапамилот се апсорбира брзо од тенкото црево. Средната системска биорасположливост на непроменетата состојка по единечна доза е 22 % и 33 % кај верапамилот со продолжено ослободување, поради екстензивен хепатален *first pass*



метаболизам. Биорасположливоста е 2 пати повисока со повторна примена. Највисокото ниво на концентрација на верапамил хидрохлорид во плазмата се постигнува еден до два часа по примената на верапамил со непосредно ослободување и 4 – 5 часа по примената на верапамил со продолжено ослободување. Највисокото ниво на норверапамил се постигнува за еден и пет часа по примената на верапамил со непосредно и со продолжено ослободување, соодветно. Присуството на храна нема дејство на биорасположливоста на лекот. Вредностите за полуживотот помеѓу 3 и 7 часа се измерени за елиминацијата на непроменетата супстанција од плазмата по еднократната интравенска и орална примена.

Дистрибуција

Верапамилот е широко дистрибуиран низ ткивата, со волумен на дистрибуција од 1,8 – 6,8 L/kg кај здрави лица. Верапамил хидрохлорид во плазмата се врзува приближно 90 % за протеините.

Биотрансформација

Верапамилот се метаболизира екстензивно. *In vitro* метаболичките студии покажуваат дека верапамилот се метаболизира преку цитохромите P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. Кај здрави мажи, орално применетиот верапамил хидрохлорид е подложен на екстензивен метаболизам во црниот дроб, при што се идентификувани 12 метаболити, најголемиот дел од нив во трагови. Најголемиот метаболит бил идентификуван како вид на N и O-деалкилиран продукт на верапамилот. Од овие метаболити, само норверапамилот има значаен фармаколошки ефект (приближно 20 % од основниот лек), што било забележано во студиите извршени на кучиња.

Кај лицата со коронарно срцево заболување и хипертензија нема корелација помеѓу терапевскиот ефект и концентрацијата во плазмата; дефинитивна корелација е забележана со нивото во плазмата и ефектот на PR интервалот.

Елиминација

При интравенска инфузија, верапамилот се елиминира биекспоненцијално, со брза рана дистрибуциска фаза (полуживот од околу 4 минути) и бавна терминална елиминациска фаза (полуживот од 2 до 5 часа). Полуживотот на елиминација е од 3 до 7 часа.

Верапамил хидрохлорид и неговите метаболити примарно се метаболизираат преку бубрежен пат. Само 3 – 4 % на бубрежно екскретирани лекови се елиминираат како непроменет лек. Околу 50 % од дозата се елиминира преку бубрезите во текот на 24 часа, 70 % во текот на 5 дена. До 16 % од дозата се екскретира преку фецесот. Вкупниот клиренс на верапамилот е висок речиси колку и хепаталниот крвен проток, што значи околу 1 L/h/kg (во опсег од 0,7 до 1,3 L/h/kg).

Педијатриска популација

Достапни се ограничени фармакокинетички податоци во педијатриската популација. По интравенска примена, средниот полуживот на верапамил бил 9,17 часа, а средниот клиренс 30 L/h, кој е околу 70 L/h за возрасни лица со просечна тежина од 70 kg. Концентрацијата во плазмата при постигнување рамнотежа покажува пониска

вредност кај педијатриската популација по орална примена во однос на таа забележана кај возрасните.

Постари лица

Возраста може да влијае на фармакокинетиката на верапамил кај пациентите со хипертензија. Полувремето на елиминација може да биде продолжено кај постарите лица. За антихипертензивниот ефект на верапамилот е откриено дека не зависи од возраста.

Ренална инсуфициенција

Како што е прикажано во компаративната студија со пациенти што се во крајниот стадиум на ренална инсуфициенција и лица без бубрежно заболување, нарушената ренална функција не влијае врз фармакокинетиката на верапамилот. Верапамилот и норверапамилот не се отстрануваат значајно со хемодијализа.

Хепатална инсуфициенција

Полуживотот на верапамил е продолжен кај пациентите со нарушена хепатална функција што се должи на нискиот орален клиренс и на повисокиот волумен на дистрибуција. Интравенски применетиот верапамил хидрохлорид покажува брз метаболизам.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Студиите за репродуктивност биле спроведени кај зајаци и кај стаорци со орална доза повисока за 1,5 пати (15 mg/kg/дневно) и 6 пати (60 mg/kg/дневно) од хуманата орална доза, соодветно, и истите не покажале тератогеност. Кај стаорците, овие повеќекратни дози во однос на хуманите покажале ембрициден ефект со ретардација на феталниот раст и развој, веројатно поради несаканите дејства кои се одраз на намалениот раст на тежината кај женките. Исто така, оваа орална доза предизвикала хипотензија кај стаорците.

Но, сепак, нема адекватни и добро контролирани студии кај бремени жени. Кардиоваскуларните наоди и дифузната гингивална хиперплазија забележани при хронична токсичност предизвикана од верапамил хидрохлорид се земени предвид во делот 4.8.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Таблетно јадро:

- лактоза монохидрат;
- пченкарен скроб;
- микрокристална целулоза;
- магнезиум стеарат;
- натриум скробен гликолат (тип А);



- колоиден силициум диоксид, безводен;
- талк;
- хидроксипропил целулоза.

Обвивка на таблетата:

- сахароза;
- титаниум диоксид (E171);
- повидон;
- макрогол 6000;
- акација;
- талк;
- боја кинолин жолта (E 104);
- опаглос бел 6 000.

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

Пет години.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 Специјални мерки за чување

Лекот не бара посебни услови за чување.

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Изглед и содржина на пакувањето

Таблети се спакувани во блистери (Al/PVC). Секој блистер содржи по 15 таблети. Кутијата содржи 30 таблети (два блистери) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост или отстранување на неискористениот лек

Нема.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје



бул. Александар Македонски бр.12,
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: + 389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Верапамил Алкалоид 40 mg обложени таблети
Верапамил Алкалоид 80 mg обложени таблети

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Декември 2025 година

