

Фармацевтичен производител:	ALIUD® PHARMA
-----------------------------	---------------

Verapamil AL
Верапамил АЛ

Кратка характеристика на продукта Verapamil AL
SPC

1. Име на лекарствения продукт

Verapamil AL 40
Верапамил АЛ 40
 (Филмирани таблетки по 40 mg)

Verapamil AL 80
Верапамил АЛ 80
 (Филмирани таблетки по 80 mg)

Verapamil AL 120
Верапамил АЛ 120
 (Филмирани таблетки по 120 mg)

2. Количествен и качествен състав

Активно вещество: verapamil hydrochloride

Verapamil AL 40 Верапамил АЛ 40
 1 филмирана таблетка съдържа 40 mg verapamil hydrochloride

Verapamil AL 80 Верапамил АЛ 80
 1 филмирана таблетка съдържа 80 mg verapamil hydrochloride

Verapamil AL 120 Верапамил АЛ 120
 1 филмирана таблетка съдържа 120 mg verapamil hydrochloride

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

По лекарско предписание

Калциев антагонист

4. Клинични данни

4.1. Показания

1. За лечение на коронарни сърдечни заболявания (състояния, свързани с недостатъчно снабдяване на сърцето с кислород) при:
 - хронична стабилна ангина пекторис (стенокардия при физическо натоварване и психическо напрежение)
 - нестабилна ангина пекторис (стенокардия и при покой)
 - вазоспастична ангина пекторис (prinzmetal-ангина, вариант-ангина)

2. За лечение на нарушения в сърдечния ритъм като: пароксизмална суправентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене/трептене с висока камерна честота (с изключение на пациенти с WPW-синдром, виж точка "Противопоказания").
3. За лечение на хипертония.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозирането на Verapamil AL се извършва индивидуално според вида и тежестта на заболяването. Многогодишни клинични изпитания са показали, че средната доза за всички индикации е от 240 mg до 360 mg на ден.

Дневна доза от 480 mg при продължително лечение не трябва да се превишава, въпреки че едно краткотрайно увеличаване на дозата е допустимо.

При пациенти с чернодробна недостатъчност, биотрансформацията на верапамил е бавна, поради което ефектът на лекарството се увеличава или удължава в зависимост от степента на чернодробната недостатъчност. Ето защо при такива пациенти дозирането трябва да се извърши внимателно, като се започне с ниски дози (напр. 40 mg verapamil hydrochloride, 2-3 пъти дневно).

Verapamil AL 40 Верапамил АЛ 40

Verapamil AL 80 Верапамил АЛ 80

Възрастни и младежи с тегло над 50 кг:

Приложението на Верапамил АЛ 40 е показано при пациенти, при които може да се очаква положителен резултат при ниски дози (напр. при пациенти с чернодробна недостатъчност или възрастни пациенти).

Верапамил АЛ 80 може да се използва, ако въздействието при ниско дозиране (напр. 120 mg/ден) не е било адекватно.

При високо дозиране (напр. 360 mg - 480 mg verapamil hydrochloride/ден) използвайте лекарствените форми с по-подходящо съдържание на активно вещество.

Коронарни сърдечни заболявания, пароксизмална суправентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене/трептене с висока камерна честота

Дневна доза: препоръчителната доза е (120 mg) - 240 mg - 480 mg verapamil hydrochloride, приети като 3-4 единични дози.

Една **Verapamil AL 40** филмирана таблетка 3 - 4 пъти дневно (съответстващо на 120 mg - 160 mg/ден) или една **Verapamil AL 80** филмирана таблетка 3 - 4 пъти дневно (съответстващо на 240 mg - 320 mg/ден).

Хипертония:

Дневна доза: препоръчителната доза е (120 mg) - 240 mg - 360 mg verapamil hydrochloride, приети като 3 единични дози.

Една **Verapamil AL 40** филмирана таблетка 3 пъти дневно (съответстващо на 120 mg/ден) или една **Verapamil AL 80** филмирана таблетка 3 пъти дневно (съответстващо на 240 mg/ден).

Деца - само при лечение на смущения в сърдечния ритъмДеца в напреднала предучилищна възраст до 6 години:

Препоръчителната доза е 80 mg - 120 mg verapamil hydrochloride на ден, приети като 2-3 единични дози.

Една **Verapamil AL 40** филмирана таблетка 2-3 пъти дневно (съответстващо на 80 mg - 120 mg/ден).

Деца в училищна възраст 6 - 14 години:

Препоръчителната доза е 80 mg - 360 mg verapamil hydrochloride на ден, приети като 2-4 единични дози.

От една до две **Verapamil AL 40** филмирани таблетки 2-4 пъти дневно (съответстващо на 80 mg - 320 mg/ден) до три **Verapamil AL 40** филмирани таблетки 3 пъти дневно (съответстващо на 360 mg/ден).

Една **Verapamil AL 80** филмирана таблетка 2-4 пъти дневно (съответстващо на 160 mg - 320 mg/ден).

Verapamil AL 120 Верапамил АЛ 120

При **Verapamil AL 120** се използва делима на три равни части таблетка ("snap tap" технология), поради което е възможно и по-ниско дозиране. С една таблетка е възможно индивидуално дозиране за всеки пациент (между 120 mg и 360 (480) mg/ден, приети като 2-3 единични дози). При дози от 240 mg до 360 (480) mg verapamil hydrochloride /ден делимата "snap tap" таблетка позволява на пациентите да бъде предписван индивидуален режим на дозиране.

Възрастни и младежи с тегло над 50 кг:Коронарни сърдечни заболявания, пароксизмална суправентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене/трептене с висока камерна честота

Дневна доза: препоръчителната доза е (120 mg) - 240 mg - 480 mg verapamil hydrochloride, приети като 3-4 единични дози.

Една **Verapamil AL 120** филмирана таблетка 3-4 пъти дневно (съответстващо на 360 mg - 480 mg/ден).

Хипертония:

Дневна доза: препоръчителната доза е (120 mg) - 240 mg - 360 mg verapamil hydrochloride, приети като 3 единични дози.

Една **Verapamil AL 120** филмирана таблетка 3 пъти дневно (съответстващо на 360 mg/ден).

Деца - само при лечение на смущения в сърдечния ритъмДеца в училищна възраст 6 - 14 години:

Препоръчителната доза е 80 mg - 360 mg verapamil hydrochloride на ден, приети като 2-4 единични дози.

Verapamil AL 120 филмирани таблетки трябва да се използват, ако при ниски дози (напр. 160 mg/ден) лечението е неадекватно.

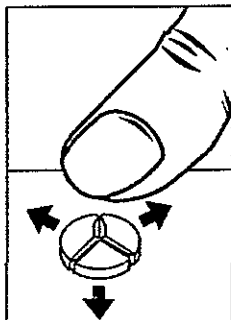
Една **Verapamil AL 120** филмирана таблетка 2-3 пъти дневно (съответстващо на 240 mg - 360 mg/ден).

Начин на приложение и продължителност на лечението

Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност, най добре по време или малко след хранене.

За да се улесни поглъщането, **Verapamil AL 120** може да се раздели.

Поради използването на нова таблетна форма ("snap tap" технология) **Verapamil AL 120** може да се раздели на три равни части, всяка от които съдържа по 40 mg Verapamil. Тези филмирани таблетки са разделят като се поставят на твърда повърхност, обърнати с белега нагоре и се натиснат с пръст. Възможно е фрагментите на таблетката да се задържат от филмовото покритие, но това не възпрепятства лесното им разделяне един от друг.



Продължителността на лечението не е ограничена.

4.3. Противопоказания

Лекарството не трябва да се използва при пациенти с:

- кардиоваскуларен шок
- остър миокарден инфаркт с усложнения (брадикардия, хипотония, лява сърдечна недостатъчност)
- подчертани нарушения в провеждането на импулсите (напр. II или III степен на SA или AV блок)
- синдром на болния синусов възел
- изразена сърдечна недостатъчност
- предсърдно мъждене/трептене с висока камерна честота, съчетано едновременно с WPW-синдром, т.к. съществува увеличен риск от камерна тахикардия
- установена вече свръхчувствителност към верапамил или към някоя от другите съставки на препарата.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Внимателно лекарско наблюдение се изисква при пациенти с:

- I степен на AV-блок
- хипотония (систолично кръвно налягане по-ниско от 90 mmHg)
- брадикардия (пулс под 50 удара в минута)
- силно увредена чернодробна функция (виж "Дозиране")

При продължително лечение Verapamil не трябва да се спира внезапно, а постепенно да се изключи.

Използване по време на бременност и кърмене:

Верапамил преминава през плацентата. Плазмената концентрация на верапамил в пъпната венозна кръв е 20-92% от плазмената концентрация на верапамил в майката. Въпреки, че не са описани негативни последици върху плода при използване на препарата непосредствено преди раждане, броят на случаите е твърде ограничен, за да се докаже безопасността от прилагането на препарата. Липсва опит от използването на верапамил през първото и второто тримесечие на бременността.

Верапамил се екскретира през майчиното мляко в малки количества (концентрацията в млякото е около 23% от тази в плазмата на майката). Ето защо може да се предполага, че верапамил може при отделни случаи да увеличи пролактиновата секреция и да индуцира галакторея.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Следните лекарствени взаимодействия трябва да се имат предвид:

Антиаритмични лекарства, β-рецепторни блокери, инхалаторни анестетици	Реципрочно усилване на кардиоваскуларния ефект (висока степен AV блок, силно намаление на сърдечната честота, поява на сърдечна недостатъчност, силно понижаване на кръвното налягане)
Антихипертензивни лекарства, диуретици, вазодилататори	увеличаване на антихипертензивния ефект
Дигоксин	Увеличаване концентрацията на плазмения дигоксин, дължащо се на намаляване на бъбречната екскреция (да се внимава за симптоми на дигоксиново предозиране и ако е необходимо да се намали дозирането на гликозида, евентуално след определяне на концентрацията на дигоксин в плазмата)
Хинидин	Възможно е силно спадане на кръвното налягане, белодробен едем може да се наблюдава при пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, увеличаване на плазмените стойности на хинидин
Карбамазепин	Увеличаване на ефекта на карбамазепин, увеличаване на невротоксичната нежелана лекарствена реакция
Циметидин	Може да увеличи концентрацията на верапамил в плазмата
Литий	Намалява ефекта на литий, увеличава невротоксичността
Рифампицин, фенитоин, фенобарбитал	Намалява плазмената концентрация и намалява ефекта на верапамил
Теофилин, Празозин, Циклоспорин, Мидазолам	Увеличава плазмените концентрации на теофилин, празозин, циклоспорин и мидазолам
Мускулни релаксанти	Възможно е увеличаване на действието им посредством верапамил
Ацетилсалицилова киселина	Увеличаване тенденцията за опасност от кървене
Етанол	Забавя метаболизма на етанол и увеличава концентрацията му в плазмата, като по този начин верапамил увеличава ефекта на алкохола

Интравенозни бета-рецепторни блокери не трябва да се предписват на пациенти, приемащи Верапамил АЛ (с изключение при интензивно-реанимационни мероприятия).

4.6. Бременност и кърмене

Верапамил не трябва да се използва през първите 6 месеца на бременността, тъй като липсва опит с приложение на верапамил по време на бременност. Използването му в последното тримесечие на бременността е възможно само след внимателна преценка на съотношението полза/риск (виж "Фармакология" и "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба"). Верапамил не трябва да се използва по време на кърмене, т.к. действащото вещество преминава в майчиното мляко.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лечението с верапамил изисква редовен лекарски контрол. Индивидуалните реакции към лекарството могат да намалят способността за активно участие в уличното движение, работа с машини, или работа без сигурна опора. Това важи в увеличена степен в началото на лечението или при увеличаване на дозирането, както и при едновременно приемане на алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При използването на верапамил могат да се срещнат нежелани реакции, свързани с провеждане на импулсите на сърцето (AV-блок) и сърдечната честота (синусова брадикардия, синусов покой с асистоли).

Понякога може да се развие сърдечна недостатъчност или да се влоши състоянието на предварително съществуваща сърдечна недостатъчност.

Съществуват съобщения за силно спадане на кръвното налягане и/или смущения в ортостатичната регулация.

Съществуват редки съобщения, че лечението с верапамил хидрохлорид е свързано с палпитация и тахикардия.

Съществуват редки съобщения за главоболие, световъртеж, отпадналост, парестезии, невропатии и тремор, възбуждане, кожно зачервяване, горещи вълни. Съществуват и редки съобщения за тинити.

Може да се получи периферен едем, дължащ се на локална артериална дилатация.

Често, закъснението на честотата на чревните пасажи може да предизвика повдигане, чувство за преситеност или запек, и в редки случаи илеус.

Значително намаляване на глюкозния толеранс е рядко.

Съществуват много редки съобщения за мускулна слабост или жлъчни болки.

Забележка:

При пациенти със сърдечни пейсмейкъри по време на лечение с верапамил не е изключено да се повишат пасинг и сензинг праговете.

Съществуват редки съобщения за алергични реакции, включващи еритема, пруритус, уртикария, макулопапулозна екзантема и еритромелалгия.

Единични наблюдения има за ангионевротичен едем и Stevens-Johnson синдром.

Рядко се наблюдава реверсивно увеличение на чернодробните специфични ензими, вероятно като израз на алергични хепатити.

Много рядко се срещат случаи на точковидни или петнисти кожни хеморагии или лигавично кървене (purpura). Има изолирани съобщения за фотодерматити.

Единични наблюдения има за гингивална хиперплазия (гингивити, кървене), които преминават след спиране на лекарството.

Рядко се наблюдава импотентност.

Много рядко се срещат съобщения при възрастни пациенти при продължително лечение за гинекомастия, която преминава след спиране на лекарството. Описано е увеличаване на пролактиновата концентрация, както и единични случаи на галакторея.

4.9. Предозиране

а) симптоми на предозиране

Симптомите на интоксикация с верапамил зависят от количеството на приетото лекарство, от времето на мерките за отстраняване на лекарството и от миокардната функционалност, която е възрастово зависима.

Типично, при остро отравяне с верапамил се наблюдават следните симптоми: загуба на съзнанието до кома, спадане на кръвното налягане, брадикардна сърдечна аритмия, тахиаритмия, хипергликемия, хипокалиемия, метаболитна ацидоза, хипоксия, кардиогенен шок с белодробен едем.

б) терапевтични мерки при предозиране

Мерките се фокусират върху елиминиране на лекарството и кардиоваскуларно стабилизиране.

Терапевтичните мерки зависят от времето и начина на приложение и от вида и степента на симптомите на интоксикация. При отравяне с големи количества от ретард препаратите е важно да се има предвид, че е възможна резорбция и след 48-ия час от приема.

Ако не се наблюдава стомашно-чревна подвижност се препоръчва стомашно-чревна промивка, не по-късно от 12 часа след приема. В случай на съмнение за интоксикация с препарати с изменено освобождаване (ретард препарати) се препоръчват мерки за елиминиране, включващи индуцирано повръщане, аспирация на съдържимото от стомаха и тънките черва под ендоскопски контрол, промивка на червата, евакуация и висока клизма.

Хемодиализа не се препоръчва поради това, че верапамил не се диализира, но хемофилтрация и евентуално плазмафереза се препоръчват (т.к. калциевите антагонисти се свързват екстензивно с плазмените протеини).

Обичайните интензивно медицински ICU реанимационни процедури, включващи непряк сърдечен масаж, асистирана вентилация, дефибрилация и/или пейсмейкър терапия, трябва да се изпълнят ако е необходимо.

Специфични мерки:

Отстраняване на кардиодепресантните ефекти, хипотонията и брадикардията.

Лечението на брадикардията е симптоматично, прилагайки атропин и/или β -симпатомиметици (изопреналин, орципреналин), а при животозастрашаващи брадиаритмии е необходим временен пейсмейкър.

Като специфичен антидот се прилага калций, напр. 10-20 ml (2,25 до 4,5 mmol) интравенозно като 10% разтвор на калциев глюконат, като при нужда се прилага повторно във венозна капкова инфузия (напр. 5 mmol/час).

Хипотонията като следствие на кардиогенен шок и артериална вазодилатация се лекува чрез прилагане на допамин (до 25 $\mu\text{g/kg/min}$), добутамин (до 15 $\mu\text{g/kg/min}$), адреналин или норадреналин. Дозирането на тези медикаменти се ориентира единствено в зависимост от получения отговор. Серумната калциева концентрация трябва да се запази под нормалните стойности или леко да се увеличи. В ранната фаза артериалната вазодилатация изисква допълнително течности (разтвор на Рингер или солеви разтвор).

5. Фармакологични данни.**5.1. Фармакодинамични свойства**

Верапамил спада към групата на калциевите антагонисти. Тези лекарства блокират притока на калциеви йони през мускулните клетъчни мембрани. Верапамил действа като калциев антагонист в гладката мускулатура, особено в областта на съдовете и на стомашно-чревния тракт. Ефектът върху гладката мускулатура на съдовете се изразява като вазодилатация. Верапамилът, като калциев антагонист има ясно изразено въздействие върху миокарда. Действието върху AV-възел се изразява в удължаване на времето на провеждане на импулсите. Верапамил може да има негативен инотропен ефект върху работата на миокарда.

При хора, верапамил може да причини намаляване на тоталната периферна резистентност като резултат от вазодилатация и по тази причина да не е възможно рефлукторно увеличаване на сърдечния минутен обем. Ефектът от това е понижаване на кръвното налягане.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорален прием верапамил се резорбира бързо до 80-90% през тънките черва. Бионаличността е само приблизително 20% поради екстензивния метаболизъм при "първи пасаж". Плазменият пик на концентрацията на верапамил се достига след 1-2 часа след перорален прием. Верапамил се свързва до 90% с плазмените протеини.

Лекарството се метаболизира екстензивно до голям брой метаболити, но само норверапамил притежава някаква фармакологична активност - около 20% от тази на изходното съединение. Времето на полуживот на верапамил е 3-7 часа. При пациенти с чернодробна недостатъчност това време е забавено. Приблизително 70% от дозата верапамил се екскретира чрез урината, главно като метаболити, само 3-4% се екскретира през бъбреците в непроменен вид. По тази причина кинетиката на верапамил не се повлиява при бъбречна недостатъчност. Приблизително 16% от приетата доза се елиминира чрез фекалиите.

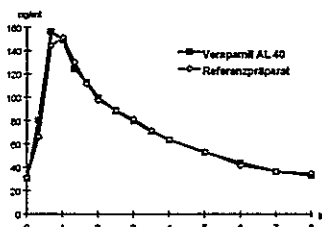
Биоеквивалентност**Verapamil AL 40**

През 1994 е проведено проучване за биоеквивалентност върху 26 доброволци, показващо следните резултати в сравнение с референтния продукт (приложени 2 x 40 mg):

	Тестов продукт	Референтен продукт
Максимална серумна концентрация C_{max} [ng/ml]	177.68 ± 63.17	167.65 ± 55.16
Време на максимална серумна концентрацията t_{max} [h]	0.71 ± 0.20	0.82 ± 0.24
Повърхност на пика на серумната концентрация/време ($AUC_{ss\ 0-8}$) [ng/ml x h]	569.25 ± 211.77	565.32 ± 193.17

Mean ± 2 SDs

Средна плазмена концентрация – диаграма на временен профил към референтен продукт:

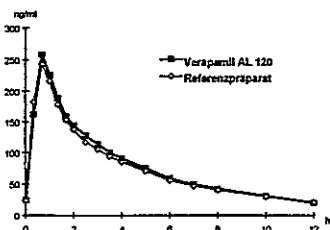
**Verapamil AL 120**

През 1994 е проведено проучване за биоеквивалентност върху 26 доброволци, показващо следните резултати в сравнение с референтния продукт:

	Тестов продукт	Референтен продукт
Максимална серумна концентрация C_{max} [ng/ml]	296.66 ± 133.96	292.92 ± 147.23
Време на максимална серумна концентрацията t_{max} [h]	0.72 ± 0.34	0.68 ± 0.31
Повърхност на пика на серумната концентрация/време ($AUC_{ss\ 0-8}$) [ng/ml x h]	959.09 ± 408.32	920.35 ± 365.24

Mean ± 2 SDs

Средна плазмена концентрация – диаграма на временен профил към референтен продукт:



5.3. Предклинични данни за безопасност

а) остра токсичност

Проучвания за остра токсичност на верапамил са проведени върху различни животни. Средната остра токсичност (LD_{50} в mg/kg) бе:

	интравенозно	интраперитонеално	подкожно	перорално
плъхове	16	67	107	114
мишки	8	68	68	163
морски свинчета	-	-	-	140

б) хронична токсичност

Проучвания за субхронична и хронична токсичност са проведени върху плъхове и кучета. Високи дози (30 mg/kg и по-високи) от верапамил причиняват лентикуларни (лентиформени) и/или цепковидно-линеарни промени, наподобяващи катаракти в очите на кучета от породата бийгъл. Не се наблюдават такива промени при другите животински видове. Индуцирана от верапамил катаракта не е съобщена при хора.

в) Мутагенеза и туморогенен потенциал

Ин витро и ин vivo проучвания не дават указания за мутагенен ефект на верапамил.

Продължително проучване върху плъхове не показва туморогенен ефект на верапамил.

г) репродуктивна токсичност

Проучване за ембриотоксичност в два животински вида при дневни дози до 15 mg/kg (зайци) или 60 mg/kg (плъхове) не показва тератогенен потенциал.

При плъхове тези майчино токсични дози показват ембриотоксичен ефект (ембриолеталност, закъснение в развитието).

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Verapamil AL 40 Верапамил АЛ 40

Microcrystalline cellulose	37,50 mg
Croscarmellose sodium	5,00 mg
Glycerol	0,43 mg
Magnesium stearate	1,00 mg
Maize starch	21,50 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	3,45 mg
Colloidal anhydrous silica	1,00 mg
Talcum	4,00 mg

Verapamil AL 80 Верапамил АЛ 80

Microcrystalline cellulose	75,00 mg
Croscarmellose sodium	10,00 mg
Glycerol	0,71 mg
Magnesium stearate	2,00 mg
Maize starch	43,00 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	7,09 mg
Colloidal anhydrous silica	2,00 mg
Talcum	8,00 mg

Verapamil AL 120 Верапамил АЛ 120

Microcrystalline cellulose	112,50 mg
Croscarmellose sodium	15,00 mg
Glycerol	0,85 mg
Magnesium stearate	3,00 mg
Maize starch	64,50 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	8,46 mg
Colloidal anhydrous silica	3,00 mg
Talcum	12,00 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

До момента не са познати.

6.3. Срок на годност

Verapamil AL 40 Верапамил АЛ 40

Verapamil AL 80 Верапамил АЛ 80

Verapamil AL 120 Верапамил АЛ 120

Срокът на годност е 5 години.

След изтичане на срока на годност, показан на опаковката, лекарството не трябва да се използва повече.

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специфични изисквания

6.5. Данни за опаковката.

Verapamil AL 40 Верапамил АЛ 40

Оригинална опаковка от 50 филмирани таблетки

Оригинална опаковка от 100 филмирани таблетки

Verapamil AL 80 Верапамил АЛ 80

Оригинална опаковка от 50 филмирани таблетки
Оригинална опаковка от 100 филмирани таблетки

Verapamil AL 120 Верапамил АЛ 120

Оригинална опаковка от 50 филмирани таблетки
Оригинална опаковка от 100 филмирани таблетки

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ALIUD® PHARMA GmbH & Co.KG

Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Germany

Tel. ++49-7333-96510
Fax ++49-7333-21499
E-mail: info@aliud.de
Internet: <http://www.aliud.de>

8. Регистрационен №

9. Дата на актуализация на текста

февруари 2000