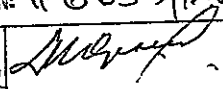


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VERAPAMIL NINFI

ВЕРАПАМИЛ НИХФИ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА № 11-6653/13.01.07	
627/22.10.2002	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verapamil NINFI

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Verapamil hydrochloride 40 mg в една филмирана таблетка.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Лечение на артериална хипертония от различен произход, исхемична болест на сърцето (стабилна и нестабилна стенокардия, стенокардия след миокарден инфаркт, вазоспастична стенокардия), ритъмни нарушения.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни

При стабилна стенокардия - оптималната доза е 80-120 mg 3 пъти дневно. Лечението започва с доза 40 mg 3 пъти дневно и се повишава до 120 mg 3 пъти на ден. Покачването на дозата до достигане на оптималната се извършва обикновено през една седмица.

При нестабилна стенокардия - започва се с доза от 240 mg дневно, разделена на 3 или 4 приема. Оптималната доза - 480 mg за 24 часа се достига с по-кратък интервал на покачване на дозата - 24 часа.

При лечение на дигитализирани пациенти с хронично предсърдно мъждене верапамил се приема в дози от 40 до 120 mg на всеки 6 часа. За профилактика на пристъпи от надкамерни тахиаритмии при недигитализирани пациенти дозата на продукта варира от 240 до 480 mg дневно, разпределени на 3 или 4 приема.

При лечение на артериална хипертония индивидуалната доза трябва да бъде подбрана чрез титриране. Началната доза обикновено е 80 mg 3 пъти дневно. При пациенти в напреднала възраст, с по-малка телесна маса, с чернодробна дисфункция може да се започне с 3 пъти по 40 mg дневно.



Деца

За профилактика и лечение на смущения в синусовия ритъм с тахикардия и при хипертонични кризи (включително ренална хипертония) при деца над 14 годишна възраст - 2-3 пъти дневно по 40 - 120 mg.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

Основните противопоказания за приложение на Верапамил произтичат главно от неговите ефекти върху съкратимостта и проводимостта на миокарда, както и от вазодилатиращото му действие. Те включват:

- тежка левокамерна дисфункция (фракция на изтласкване < 30% или клинични симптоми на умерена или тежка застойна сърдечна недостатъчност);
- хипотония (систолично артериално налягане < 90 mmHg) или кардиогенен шок;
- синдром на болния синусов възел (с изключение на пациенти с функциониращ pacemaker);
- AV блок II или III степен (с изключение на пациенти с функциониращ pacemaker);
- предсърдно мъждене или трептене и наличие на допълнителни проводни пътища в миокарда (WPW-синдром, LGL-синдром).
- пациенти с установена свръхчувствителност към Верапамил.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Сърдечна недостатъчност (СН). Верапамил притежава отрицателен инотропен ефект, който се компенсира главно от неговото вазодилатиращо действие. При част от пациентите със снижена помпена функция той може да доведе до нейната клинична изява, включително до застойна СН и белодробен оток. Поради това Верапамил не бива да се назначава при пациенти с фракция на изтласкване <30% или с умерено до изразена клинично проявена СН, когато приемат бета-блокери. Лечението с Верапамил при болни със СН трябва да се провежда на фона на оптимална доза дигиталисови препарати, диуретици и АСЕ-инхибитори.



Хипотония. Понякога едно от основните фармакодинамични действия на Верапамил може да бъде силно изразено и да доведе до значително спадане на артериалното налягане.

Допълнителни проводни пътища в миокарда (WPW -синдром и LGL-синдром). При някои пациенти с пароксизмално или хронично предсърдно мъждене, и приложеният интравенозно Верапамил може да ускори антеградната проводимост по допълнителните проводни пътища в миокарда и да доведе до бърз камерен отговор включително до камерно мъждене. Не е установено каква е честотата на това усложнение при перорален прием на Верапамил, но се приема, че подобен риск съществува, поради което той е противопоказан при тези пациенти.

Атриовентрикуларен блок. Въздействието на Верапамил върху AV възел и SA възел може да доведе до преходна брадикардия и безсимптомен AV блок I степен. Висока степен AV блок се наблюдава рядко, като изразен блок I степен изисква намаляване на дозата на продукта, а при наличие на II или III степен AV блок той трябва да се спре.

Повишени чернодробни ензими. Съобщавани са случаи на повишаване на трансаминазите с или без повишение на алкалната фосфатаза и билирубина. Тези изменения понякога са преходни и могат да изчезнат без да се прекрати лечението с Верапамил. В някои случаи е доказано хепатоцелуларно увреждане вследствие на Верапамил, като в част от случаите е съпроводено и с клинична симптоматика. Поради това следва периодично да се контролират чернодробната функция у пациентите, лекувани с Верапамил.

Хипертрофична кардиомиопатия. Независимо че Верапамил се прилага успешно при болни с ХКМП, които не понасят бета-блокери или имат противопоказания за тях, при големи дози (над 480 mg за 24 часа) могат да се наблюдават различни негови странични действия, свързани главно с отрицателния му инотропен и дромотропен ефект.

Лекарственият продукт Верапамил съдържа лактоза - може да представлява опасност за хора с лактозна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция. Наличието на нишесте може да бъде опасно за хора с цьолиакия (глутенова ентеропатия).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Верапамил взаимодейства със значителен брой лекарствени средства на фармакокинетична и фармакодинамична основа. Съвместното приложение на Верапамил с продукти, които се метаболизират от едни и същи ензими в черния дроб може да доведе до промяна на бионаличността на Верапамил или тези продукти. При наличие на сходни фармакодинамични ефекти върху сърдечно-съдовата система, тяхната изразеност може значително да нарастне до степен, налагаща преоценка на лекарствената комбинация.

Алкохол. Верапамил потиска значително елиминирането на алкохол, което води до повишена концентрация на последния в кръвта и може да удължи интоксикаращото му действие.

Антинеопластични средства. Верапамил може да повиши серумното ниво на доксорубицин и да повиши неговата ефективност. В същото време абсорбцията на Верапамил може да бъде намалена от циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизон, адриамицин и виндезин.

Аспирин. В малък брой случаи е наблюдавано, че съвместното приложение на Верапамил с аспирин води до удължаване на времето на кървене.

Бета-блокери. Верапамил не трябва да се комбинира с бета-блокери поради усилване на кардиодепресивния ефект, изразяващ се в брадикардия, забавяне на проводимостта, отслабване на контрактилитета на миокарда.

Дигиталис. Приложението на Верапамил за контрол на камерната честота при дигитализирани пациенти с трайно предсърдно мъждене, е уместно ако дозата на дигоксина е адекватна. При системно перорално приложение Верапамил покачва серумното ниво на дигоксин с 50-75%, което може да доведе до дигиталисова интоксикация. Този ефект нараства при пациенти с чернодробна цироза. Поради това при използване на Верапамил поддържащата доза на дигоксин трябва да се преоцени. При част от болните (15%) се наблюдава безсимптомна брадикардия (под 50 уд/мин).

Антихипертензивни средства. Верапамил, добавен към други антихипертензивни продукти (вазодилатори, АСЕ-инхибитори, диуретици, бета-блокери) има допълнителен ефект по отношение на понижаване на артериалното налягане. Предпочитани са комбинациите на Верапамил с АСЕ-инхибитори и диуретици, като последните компенсират появата на отоци. При



съвместно приложение с алфа-адренергични блокери (празозин) може да се стигне до изразено снижение на артериалното налягане. Верапамил може да се комбинира и с други калциеви блокери, предимно от дихидропиридиновата група. Поради различните места на действие в сърдечно-съдовата система те имат адитивно действие по отношение снижаване на артериалното налягане без техните ефекти върху проводимостта да кумулират значимо. По отношение на кардиодепресивното им действие е необходимо повишено внимание.

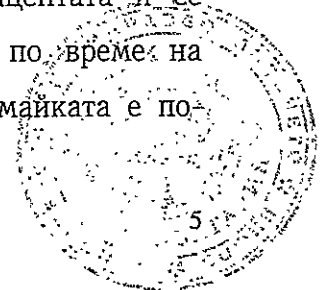
Антиаритмични средства. Липсата на достатъчно информация за съвместно приложение на Верапамил с дизопирамид изисква последният да не се използва 48 часа преди и 24 часа след приложението на Верапамил. При малък брой пациенти с хипертрофична кардиомиопатия съвместното приложение на Верапамил и хинидин е довело до значителна хипотония, което следва да се има пред вид при използването на комбинацията при тази група болни. Изследване на електрофизиологичните ефекти на Верапамил и хинидин показва, че Верапамил противодейства в значителна степен на ефекта на хинидина върху атриовентрикуларната проводимост. Отбелязано е и повишение на серумното ниво на хинидин. При едновременно приложение на Верапамил с флекаинид се отбелязва сумиране на негативното въздействие на двата препарата върху AV проводимостта и миокардната съкратимост.

Инхалационни анестетици. Експериментални изследвания показват, че инхалационните анестетици повлияват сърдечната дейност чрез въздействие върху тока на калциевите йони, поради което съвместното им приложение с Верапамил трябва да става много внимателно.

Невромускулни блокери. Верапамил може да потенцира действието на невромускулните блокери (курареподобни и деполаризиращи), поради което при съвместно приложение дозата на верапамила и на невромускулните блокери трябва да се намалява.

4.6. Употреба при бременност и кърмене

Верапамил не трябва да се прилага през първите 3 месеца на бременността. Да се има предвид, че преминава през плацентата и се екскретира с майчиното мляко. Продуктът да се прилага по време на бременността и в периода на кърмене само ако ползата за майката е по-голяма от вероятния риск за плода или кърмачето.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При по-високи начални дози има опасност от настъпване на хипотония, поради което трябва с внимание да се назначава на водачи на превозни средства и оператори на машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Поносимостта към продукта е много добра. В много редки случаи се срещат:

- храносмилателна система - най-често констипация, много по-рядко гадене;
- ЦНС - нервност, лесна уморемост в началото на лечението, световъртеж, главоболие;
- сърдечно-съдова система - хипотония, сърдечна недостатъчност, периферен оток, брадикардия, AV-блок;
- много рядко се наблюдават дерматологични прояви - обриви като реакция на свръхчувствителност.

4.9. Предозиране

Клиничната картина се характеризира най-често с главоболие, световъртеж, хипотония. Продуктът не може да бъде отстранен чрез хемодиализа. Препоръчва се симптоматично лечение. AV блок трябва да се третира с вазопресорни агенти или сърдечна стимулация. При токсични явления неспецифичен антидот на верапамил е калцият, който се прилага по 10 - 20 ml (2.25 - 4.5 mmol) венозно като 10% разтвор на калциев глюконат. При необходимост се прилага повторно във венозна капкова инфузия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Верапамил принадлежи към групата на блокерите на калциевите канали. На клетъчно ниво потиска навлизането на йонизирания калций в гладкомускулните клетки на артериите, артериолите, миокарда и пейсмейкърните му клетки. Спадането на стойностите на калция води до понижаване на миокардния контрактилитет, както и на кислородната консумация. В терапевтични дози влиянието на верапамил върху сърдечния контрактилитет е незначително поради едновременната периферна вазодилатация, облекчаваща работата на сърцето поради намаление на

следнатоварването. Верапамил отстранява спазмите на големите коронарни съдове и подобрява кислородното снабдяване на миокарда. Основен механизъм в антиаритмичното действие на верапамил е потискането на калциевия инфлукс през т.нар. "бавни" калциеви канали, локализирани предимно в AV-възела. Това води до удължаване на AV-проводимостта и на функционалния и ефективен рефрактерен период на възела. Верапамил потиска неспецифично симпатиковата стимулация на сърцето.

Резултатите от сравнителни изследвания на потискащите ефекти на Верапамил (НИХФИ) и Верапамил (Орион) върху предизвикани с норадреналин контракции на заешка торакална аорта и портална вена *in vitro* показват, че приложението на норадреналин предизвиква повишение на контрактилната реакция в присъствие на двата продукта (при концентрации 10^{-9} M - 10^{-5} M), при което доза-ефект кривата на адреналина се измества надясно. Изместването нараства с увеличение на прилаганите концентрации. Ефектите на Верапамил (НИХФИ) и Верапамил (Орион), служещ за контрола, бяха близки по стойност.

Сравнителни изследвания на влиянието на Верапамил (НИХФИ) и Верапамил (Орион) върху честотата на сърдечните съкращения на наркотизирани плъхове показват, че и двата лекарствени продукта предизвикват подобни характерни изменения в проводимостта на сърдечния мускул, кръвното налягане и честотата на сърдечните съкращения. Проучвания върху ефектите на Верапамил (НИХФИ) и Верапамил (Орион) върху артериални гладки мускули доказват, че изследваните лекарствени вещества, прилагани интраартериално, не повлияват съществено тонуса на артериалните сегменти, като не се установяват и различия в ефектите им върху електрически-провокирани контракции на изолирани гладкомускулни препарати.

Сравнителни изследвания на Ca^{2+} -антагонистичната активност на Верапамил (НИХФИ) и Верапамил (Орион) върху K^{+} -деполяризирани препарати от *Taenia coli* на морско свинче показват, че съществуват статистически значими разлики в размера на контрактилните отговори спрямо калиеви концентрации при прилагане на верапамил в дози 100 ng.



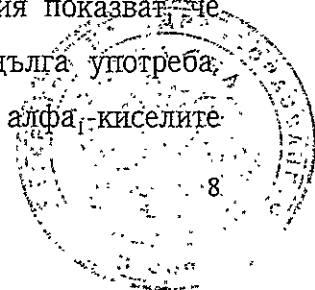
При изследване ефектите върху хемодинамиката на кучета се установява, че сравняваните лекарствени продукти - Верапамил (НИХФИ) и Верапамил (Орион) - проявяват изразен брадикарден ефект при интравенозно приложение. Действието върху тонуса на периферните съдове играе също съществена роля в хипотензивната активност на проучваното лекарство. Антиисхемичната активност на верапамил също заема важно място във фармакологичната му характеристика наред с антиаритмичните и антихипотензивните му свойства. Продуктът води до намаляване на инотропните ефекти на изопреналин, което се характеризира с промяна в помпената функция на сърцето. Благоприятният ефект на верапамил върху исхемията се свързва с повишение на парциалното налягане на кислорода и във венозната кръв. Този резултат, както и повишението на кислородната сатурация предполага не само понижаване на миокардната кислородна консумация, но и увеличен потенциал за тъканна оксигенация.

Благоприятните ефекти на верапамил, приложен в дози 10 и 30 mg/kg, върху проводната система на сърцето се регистрират също и при модел на хлороформна аритмия на мишки.

При сравнително морфологично и морфометрично проучване на верапамил (50 mg/kg per os) при модел на изопренилинова миокардиопатия на плъхове се установява, че качествена характеристика на структурните увреждания (некрози, инфилтрирани с мононуклеарни клетки) не се променя съществено, но индексът на миокардно увреждане намалява значително. Изчислените индекси на кардиопротекция показват, че кардиопротективният ефект на верапамил е сходен по цялата дължина на сърцето.

5.2. Фармакокинетични свойства

Верапамил се резорбира 90% след перорален прием. В резултат на интензивен метаболизъм при първото му преминаване през черния дроб, бионаличността му е 10-35%. В черния дроб верапамил се разгражда до активен метаболит - норверапамил. Времето на полуживот на продукта в кръвната плазма е 7.2 ± 4.2 часа, а времето на полуживот на активния му метаболит норверапамил е 9.3 ± 4.5 часа. Някои проучвания показват, че тоталният клирънс на верапамил може да намалее след дълга употреба. Продуктът се свързва интензивно с плазмените албумини и алфа₁-киселин



гликопротеини. При перорален прием хемодинамичното му действие започва след 20-30 минути, а максималният ефект се наблюдава след 1-2 часа. В 70 % се отделя през бъбреците под формата на метаболити и в 16% - с фецеса.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследването на острата токсичност на субстанция верапамил е проведено върху бели мишки линия Н (18-25 g) и бели плъхове Wistar (140-190 g) от двата пола, разпределени в групи по 6 животни. Верапамил е прилаган еднократно перорално и интраперитонеално. Острата (LD_{50}) токсичност на верапамил при перорално приложение върху мишки е 225 mg/kg, а върху плъхове - 308.4 mg/kg. При интраперитонеално приложение LD_{50} е 116.7 mg/kg за мишки и 62.5 mg/kg за плъхове. Според класификацията на Hodge and Sterner при перорално приложение на плъхове верапамил спада към средно токсичните вещества. След едномесечно третиране на плъхове в дози 40 и 80 mg/kg перорално не е наблюдавана статистически значима разлика в телесното тегло на опитните животни спрямо контролните. Хематологичните и биохимични тестове не показват отклонения от нормата. Не е наблюдавана смъртност при опитните животни.

Хроничната (90 и 180 дни) токсичност на верапамил е проведена върху плъхове, третирани перорално с дози 2.5 и 5 mg/kg. Изследваните клинично-лабораторни и патохистологични показатели не показват данни за токсични промени в използваните експериментални животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества в една филмирана таблетка

Lactose monohydrate	- 50.0 mg
Wheat starch	- 22.5 mg
Silica colloidal anhydrous (Aerosil 200)	- 0.5 mg
Gelatin	- 2.2 mg
Talc	- 3.6 mg
Magnesium stearate	- 1.2 mg
Water purified	- 4.0 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма.



6.3. Срок на годност

5 (пет) години.

6.4. Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка, при температура под 30°C.

6.5. Данни за опаковката

Първична опаковка

10 (десет) броя филмирани таблетки се опаковат в блистер от твърдо прозрачно PVC фолио.

Вторична опаковка

5 (пет) блистера, заедно с листовка се поставят в единична, сгъваема картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Да не се прилага след изтичане срока на годност, посочен върху опаковката! Да се пази от достъп на деца!

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НИХФИ АД

София 1797, бул. "Кл. Охридски" 3

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Протокол № 484/16.12.1998 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА - 06.2002 год.

