

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### VERAPAMIL ACTAVIS ВЕРАПАМИЛ АКТАВИС

#### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ VERAPAMIL ACTAVIS

#### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една таблетка с удължено освобождаване.  
Verapamil hydrochloride 120 mg

Помощните вещества са описани в т. 6.1.

Централна агенция по лекарствата  
Приложение към разрешение за употреба

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване.

Дата на КЛП

Подпис:

3/24.07.07

11-0474/20.08.07  
Мен Д.

Описание: Кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с бял или почти бял цвят.

#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1. Показания

Verapamil Actavis таблетки с удължено освобождаване се използва за лечение на следните състояния:

- *Лечение на артериална хипертония.*
- *Симптоматична исхемична болест на сърцето:*
  - Хронична стабилна стенокардия (ангина при усилие);
  - Нестабилна стенокардия (кресчендо ангина, ангина в покой);
  - Вазоспастична стенокардия (ангина на Prinzmetal, вариантна ангина);
  - Постинфарктна стенокардия, при пациенти без сърдечна недостатъчност, когато не са показани за лечение с бета-блокери.
- *Лечение и профилактика на някои нарушения в сърдечния ритъм:*
  - Пароксизмална суправентрикуларна тахикардия;
  - За контрол на камерната честота при хронично предсърдно мъждене и предсърдно трептене с ускорено провеждане между предсърдията и камерите (с изключение на синдрома на Wolff-Parkinson-White).

##### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Само по лекарско предписание! Таблетките се приемат цели, без да се дъвчат или смучат, с достатъчно количество вода, за предпочитане по време на хранене или непосредствено след това.

Дозирането е строго индивидуално и зависи от показанията, тежестта на заболяването и индивидуалната поносимост на пациента.

Клиничната практика е показала, че средната дневна доза при почти всички показания е между 240 и 360 mg, като при продължителна употреба тя не трябва да надвишава 480 mg, освен за кратко време.

##### *Възрастни и подрасващи с тегло над 50 kg:*

##### *Хипертония*

Препоръчителната дневна доза е 240–480 mg (2-4 табл.), разделена в 2 приема.



### *Исхемична болест на сърцето*

Препоръчителната дневна доза е 240–480 mg (2-4 табл.), разделена в 2 приема.

### *Пароксизмална суправентрикуларна тахикардия, предсърдно трептене/предсърдно мъждене*

Препоръчителната дневна доза е 240–480 mg (2-4 табл.), разделена в 2 приема.

### **Пациенти с чернодробна недостатъчност:**

При пациенти с нарушена чернодробна функция ефектът на верапамил е по-изразен и по-продължителен, поради забавеното му метаболизиране, зависещо от степента на чернодробно увреждане. При тези пациенти приложението на продукта трябва да става с особено внимание, а лечението да започва с по-ниски дози – 80-120 mg верапамил дневно, разделени в 2-3 приема.

Верапамил трябва да се прилага на пациенти с постинфарктна стенокардия след 7-мия ден от настъпването на острия миокарден инфаркт.

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар, като зависи от естеството на заболяването и ефективността на приложената терапия.

Лечението с верапамил не трябва да се прекъсва рязко след продължителна употреба. Препоръчително е това да става постепенно.

### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към лекарственото или някое от помощните вещества на продукта.
- Хипотония (сistolно артериално налягане < 90 mmHg) или кардиогенен шок.
- Остър инфаркт на миокарда с усложнения (брадикардия, хипотония, левокамерна слабост).
- Синдром на болния синусов възел.
- Тежки проводни нарушения (синуатриален или атриовентрикуларен блок II и III степен).
- Застойна сърдечна недостатъчност.
- Предсърдно мъждене или трептене, при наличие на допълнителна проводна връзка в миокарда (WPW – синдром), поради повишен риск от отключване на камерна тахикардия.
- Едновременно венозно приложение на бета-блокери.
- Първи и втори триместър на бременността.

### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба**

При лечение с верапамил се изисква особено внимателен контрол при наличие на:

- Атриовентрикуларен блок I-ва степен.
- Брадикардия (сърдечна честота < 50 удара в минута).
- Тежко увредена чернодробна функция.
- Състояния, свързани с нарушения на невромускулното провеждане (миастения гравис, синдром на Lambert-Eaton, напреднала мускулна дистрофия на Duchenne).

Верапамил притежава отрицателен инотропен ефект, който, като правило, се компенсира от вазодилатиращото му действие. Поради това е необходимо верапамил да бъде прилаган внимателно при пациенти със снижена помпена функция на сърцето, тъй като в тези случаи той може да доведе до клинични прояви на сърдечна недостатъчност, включително до застойна сърдечна недостатъчност и белодробен оток. Лечението с верапамил на пациенти с данни за сърдечна недостатъчност трябва



да се провежда на фона на оптимизирана терапия с дигиталисови гликозиди, диуретици и АСЕ инхибитори.

Необходимо е да се има предвид, че при отделни пациенти хипотензивният ефект на верапамил може да бъде по-силно изразен, поради което определянето на началната дозировка трябва да става индивидуално и чрез внимателно титриране на дозата.

При лечение с верапамил е необходимо да се има предвид съществуващия повишен риск от ускоряване на антеградната проводимост по допълнителните проводни пътища в миокарда и до бърз камерен отговор, включително до камерно мъждене при отделни пациенти с пароксизмално или хронично предсърдно мъждене.

При лечение с верапамил съществува риск от поява на брадикардия при безсимптомен AV блок I степен. В тези случаи дозата на верапамил трябва да бъде намалена, а при наличие на AV блок II или III степен лечението трябва да бъде прекратено.

При пациентите с хипертрофична кардиомиопатия е необходимо този продукт да се прилага с повишено внимание, поради опасност от сериозни нежелани реакции (белодробен оток, тежка хипотония).

Верапамил може да потисне нервно-мускулното предаване при пациенти с мускулна дистрофия и да засили ефектите на периферните миорелаксанти.

По време на лечение с верапамил е необходимо периодично проследяване на функционалните чернодробни показатели поради съществуващия риск от повишаване на чернодробните трансминази с или без повишаване на алкалната фосфатаза и билирубин.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Верапамил може да взаимодейства със значителен брой лекарства на фармакокинетично и фармакодинамично ниво. Тъй като метаболизмът на верапамил се осъществява предимно от CYP3A4, CYP1A2 и подтиповете на CYP2C, той може да взаимодейства с голям брой медикаменти, които се метаболизират от същите ензими и изоензими.

##### **Фармакодинамични лекарствени взаимодействия**

*Антиаритмични* - при едновременно приложение на верапамил с други антиаритмични продукти, съществува повишен риск от поява на AV блок, брадикардия, хипотония и/или сърдечна недостатъчност.

*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.

*Антихипертензивни* - при едновременно приложение на верапамил и други антихипертензивни продукти (вазодилатори, АСЕ-инхибитори, диуретици, бета-блокери) антихипертензивният ефект може да се засили, включително до развитие на колапс. Предпочитани са комбинациите на верапамил с АСЕ-инхибитори и диуретици.

*Хинидин* – възможно е да се потенцира понижаването на артериалното налягане. При пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия е възможна появата на белодробен оток.

*Инхалационни анестетици* - приложението на верапамил едновременно с общи анестетици крие риск от засилване на кардиодепресивното действие.



*Мускулни релаксанти* – верапамил може да потенцира действието на недеполяризиращите и деполяризиращите нервни-мускулни блокери върху нервни-мускулното предаване.

*Ацетилсалицилова киселина* – повишена склонност към кървене.

#### **Фармакокинетични лекарствени взаимодействия**

*Карбамазепин* – верапамил може да повиши плазмените концентрации на карбамазепин и съответно на неговата невротоксичност.

*Литий* – верапамил понижава плазмените концентрации на литиеви соли в резултат на засилена бъбречна екскреция.

*Теофилин* – верапамил може да потисне клирънса на теофилин и да повиши плазмените му концентрации.

*Дигиталисови гликозиди* - 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 може да повиши серумното ниво на дигоксин с 50-75%, което от своя страна може да доведе до дигиталисова интоксикация. Този риск нараства при пациенти с чернодробна цироза. Поради това, при едновременно приложение на верапамил и дигоксин е необходимо мониториране на плазмените концентрации на дигоксина и при необходимост корекция на дозировката му. При част от болните (15%) се наблюдава безсимптомна брадикардия (под 50 уд/мин), поради което е необходимо по-често проследяване на пулсовата честота при такива пациенти.

*Антинеопластични* - верапамил може да повиши серумното ниво на доксорубицин и да засили неговата токсичност. В същото време резорбцията на верапамил може да бъде намалена от циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизон и адриамицин.

*Фенобарбитал* – повишава клирънса на верапамил.

*Рифампицин* – ускорява метаболизма и понижава системната бионаличност на верапамил при едновременното им приложение.

*Етанол* - верапамил потиска значително разграждането и елиминирането на етанол, което води до повишаване на концентрацията на последния в кръвта и предизвикване на токсични ефекти.

*Статини* - верапамил може да повиши плазмените им нива.

*Сок от грейпфрут*: съществуват данни, че сокът от грейпфрут инхибира метаболизма на верапамил, като повишава неговите плазмени нива. Поради това не е желателно той да се употребява по време на лечението с верапамил.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### *Бременност:*

Верапамил преминава плацентарната бариера. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност. Няма данни от задълбочени и добре контролирани проучвания по отношение влиянието на верапамил върху плода при бременни жени. Наличните данни от пероралната му употреба при бременни не показват той да има тератогенен ефект. Въпреки това, през първия и втория триместър на бременността не се препоръчва използването на верапамил, а приложението му през последния триместър трябва да става само при изразена необходимост, след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

##### *Кърмене:*

Верапамил преминава в майчиното мляко. Поради опасност от нежелани странични реакции при кърмачета, трябва да се вземе решение или за прекратяване на кърменето или за приема на лекарствения продукт.



#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В началото на лечението и при увеличаване на дозата, особено при едновременен прием на алкохол, може да бъде временно нарушена способността за шофиране и работа с машини, главно поради понижаване на артериалното налягане.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

При повечето пациенти лечението с верапамил се понася добре. Нежеланите реакции, които са наблюдавани при неговото приложение са описани по-долу, като са разпределени по честота: много чести -  $\geq 10\%$ , чести -  $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ , нечести -  $\geq 0.1\%$  -  $< 1\%$ , редки -  $\geq 0.01\%$  -  $< 0.1\%$ , много редки  $< 0.01\%$ , включително и единични съобщения.

##### *Нарушения на метаболизма:*

Нечести – намален глюкозен толеранс.

##### *Психични нарушения:*

Чести - умора, нервност.

##### *От страна на ЦНС:*

Чести – главоболие, световъртеж, замаяност, парестезии, невропатия, тремор.

Много редки – екстрапирамидни симптоми (паркинсонов синдром, хореоатетоза, дистонични синдроми). Тези нежелани реакции отзвучават след прекратяване на терапията.

##### *От страна на сърдечно-съдовата система:*

Чести – развитие на застойна сърдечна недостатъчност или влошаване на съществуваща, силно изразена хипотония, ортостатична хипотония, брадикардия, AV блок I-ва степен, оток на глезените, зачервяване на кожата и лицето и чувство за топлина.

Нечести – тахикардия, AV блок II-ра и III-та степен.

Много редки – синусов арест и асистолия.

##### *От страна на дихателната система:*

Нечести - бронхоспазъм.

##### *Вестибуларна система:*

Нечести - шум в ушите.

##### *Гастро-интестинални:*

Много чести - гадене, флатуленция, обстипация.

Нечести – повръщане.

Много редки – илеус, хиперплазия на венците (гингивит, кървене от венците).

##### *Хепато-билиарни нарушения:*

Нечести – обратимо покачване на чернодробните ензими, като проява на алергичен хепатит.

##### *Дерматологични:*

Чести – алергични реакции, еритем, сърбеж, уртикария, макулопапуларен екзантем, еритромелалгия.

Редки - пурпура.

Много редки – ангионевротичен оток, синдром на Stevens-Johnson, фотосензибилизация.

##### *Мускулно-скелетни:*

Редки – артралгия, миалгия, мускулна слабост.

Много редки – обостряне на миастения гравис, синдром на Lambert-Eaton или на напреднала мускулна дистрофия на Duchenne.



*Репродуктивна система:*

Нечести – еректилна дисфункция.

Редки – обратима гинекомастия при продължително лечение на пациенти в напреднала възраст.

Много редки – повишени нива на пролактин и галакторея.

#### **4.9. Предозиране**

*Симптоми на предозиране:*

Симптомите на предозиране с верапамил зависят от поетото количество, като при тежки случаи на отравяне могат да се наблюдават следните симптоми: замъгляване на съзнанието до кома, тежка хипотония, брадиаритмия, тахиаритмия (нодална аритмия с AV дисоциация, II или III степен AV блок, асистолия), хипергликемия, хипокалиемия, метаболитна ацидоза, хипоксия, кардиогенен шок с белодробен оток, чернодробна недостатъчност, гърчове.

*Лечение при предозиране:*

Основните цели на лечението са елиминиране на лекарствения продукт и поддържане на сърдечно-съдовата и дихателна функция. Показани са стомашна промивка, активен въглен, осмотични очистителни. Хемодиализата не е ефективна, но са показани хемофилтрация и евентуално плазмафереза (калциевите антагонисти се свързват в значителна степен с плазмените протеини).

Стандартните реанимационни мерки включват обемо заместваща терапия, сърдечен масаж, изкуствена вентилация, дефибрилация, пейсмейкърна терапия.

Специфичните мерки, които могат да се приложат, включват елиминиране на кардиодепресивните ефекти, коригиране на хипотонията и брадикардията.

Брадиаритмиите могат да се третират симптоматично с атропин и/или бета-адренергични средства (изопреналин, орципреналин). При животозастрашаваща брадиаритмия се налага поставяне на временен пейсмейкър.

Специфичен антидот е калцийт: 10-20 ml 10% разтвор на calcium gluconate се прилага венозно и се повтаря при нужда или се влива като продължителна капкова инфузия.

Хипотонията в резултат на кардиогенен шок и артериална вазодилатация се лекуват с допамин, добутамин, адреналин или норадреналин.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

АТС код C08DA 01.

Верапамил принадлежи към класа лекарствени продукти, блокери на калциевите канали. Тези продукти инхибират инфлукса на калций през мембраните на мускулните клетки.

Верапамил притежава антистенокардна, антиаритмична и антихипертензивна активност. Той понижава нуждата от кислород в миокарда, предизвиква дилатация на коронарните артерии, понижава периферното съдово съпротивление и така понижава артериалното налягане. Отстранява спазма на големите коронарни артерии, което обуславя неговия терапевтичен ефект при лечение на ангина на Prinzmetal. Верапамил притежава изразен антиаритмичен ефект, преди всичко при аритмии, които се дължат на повишения инфлукс на калциеви йони през бавните канали и повишения ектопичен автоматизъм. Намалява спонтанната активност на синусовия възел, удължава проводимостта и ефективния рефрактерен период на AV възела.

По неспецифичен начин инхибира влиянието на симпатикосовия дял на вегетативната нервна система върху миокарда. Това му действие обуславя положителния ефект върху вентрикулната честота при пациенти с хронично



предсърдно мъждене и трептене. Верапамил притежава отрицателно хроно-, дромо- и инотропно действие. Във високи дози проявява известна антиагрегантна активност. Антихипертензивният ефект на верапамил се дължи на способността му да понижава системното съдово съпротивление без да предизвиква при това ортостатична хипотония или рефлекторна тахикардия. Механизмът на неговото действие е свързан основно с блокирането на инфлукса на йоните на калция през волтаж зависимите калциеви канали от L-тип в клетките. Притежава известна локална анестетична активност от прокаинов тип. Основните фармакологични ефекти на верапамил са свързани с неговата способност да въздейства върху инфлукса на йоните на калций директно в гладкомускулните клетки, проводните и контрактилните клетки на миокарда и съдовата система.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Резорбция*

Верапамил се резорбира бързо и пълно в проксималните отдели на тънкото черво /80-90% от приетата доза/. Бионаличността му е само около 20%, поради екстензивен метаболизъм при първо преминаване. Максимална плазмена концентрация се достига 1-2 часа след приема.

### *Разпределение*

Свързването на верапамил с плазмените протеини е около 90%. Преминава през плацентата и се екскретира в кърмата.

### *Метаболизъм*

Метаболизира се основно в черния дроб. Метаболитите притежават слабо изразена фармакологична активност. Плазменият му полуживот е около 2-8 часа. Той се удължава до 14-16 часа при нарушена чернодробна функция и при понижаване на плазмения клирънс до 30%.

### *Елиминиране*

Само 3% от еднократно приложен верапамил се екскретира непроменен с урината, докато около 70% от приетата доза се екскретира под формата на метаболити с урината и около 16% с фекалиите в рамките на 5 дни.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

### *Остра токсичност:*

Верапамил се отнася към средно токсични вещества.

LD<sub>50</sub> за мишки и плъхове:

- При венозно приложение – 7.6 mg/kg и 1.6 mg/kg съответно;
- При субкутанно приложение – 68 mg/kg и 107 mg/kg съответно;
- При интраперитонеално приложение – 68 mg/kg и 67 mg/kg съответно;
- При перорално приложение – 163 mg/kg и 114 mg/kg съответно.

### *Хронична токсичност:*

При изпитвания за хронична токсичност върху кучета порода Beagle е установено, че верапамил в доза 30 mg/kg дневно или по-висока, предизвиква увреждане на лещата, а в доза 62,5 mg/kg тегло - катаракта. Тези ефекти, обаче не се наблюдават при изследване върху плъхове.

### *Туморогенен и мутагенен потенциал:*

Няма данни за мутагенност и карциногенност при *in vitro* и *in vivo* изследвания.

### *Репродуктивна токсичност:*

Проучвания за ембриотоксичност при зайци и плъхове не са показали данни за тератогенност при дневни дози до 15 mg/kg и 60 mg/kg съответно. Въпреки това при



плъхове, на които са приложени дози токсични за майката, са наблюдавани фетална смърт и забавяне на интраутеринния растеж.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

*Помощни вещества*

Hypromellose

Lactose monohydrate

Povidone

Talc

Magnesium stearate

Silica colloidal anhydrous

*Помощни вещества при филмиране*

Metacrylic acid/Methyl methacrylate copolymer (1:1)

Talc

Titanium dioxide

Macrogol 6000

Macrogol 400

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

5 (пет) години от датата на производство.

Да не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

### **6.5. Данни за опаковката**

*Първична опаковка*

10 броя таблетки с удължено освобождаване в блистери от PVC/алуминиево фолио.

*Вторична опаковка*

По 3 или 5 броя блистери в картонена кутия с информация за пациента.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

"Актавис" ЕАД,

Бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2

гр. София, България

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ**

Reg. № 9700025/19.08.2002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Протокол КЛС № 9700025/31.01.1997 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Август 2007 г.

