

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Verapamil HF, 40 mg, film tablete

Verapamil HF, 80 mg, film tablete

INN: verapamil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Verapamil HF, 40 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 40 mg verapamil hidrohlorida.

Verapamil HF, 80 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 80 mg verapamil hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bikonveksne, okrugle film tablete žute boje, na preseku bele.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Profilaksa i/ili terapija:

- angine pectoris, uključujući *Prinzmetal*-ovu anginu (koronarni spazam, vazospastična angina),
- supraventrikularnih tahikardija kao što su paroksizmalna supraventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija/flater sa brzim ventrikularnim odgovorom (osim kod *Wolff-Parkinson-White* sindroma ili *Lown-Ganong-Levine* sindroma) (videti odeljak 4.3),
- blage do umerene esencijalne hipertenzije.

4.2. Doziranje i način primene

Dozu leka treba prilagoditi individualno, u zavisnosti od težine oboljenja. Dugogodišnje kliničko iskustvo je potvrdilo da je prosečna dnevna doza, u svim indikacijama između 240 mg i 360 mg. Dnevna doza ne treba da pređe 480 mg za dugotrajnu primenu leka, mada se, u kraćem vremenskom periodu mogu uzimati i veće doze. Nema ograničenja u pogledu dužine trajanja terapije. Ne sme se naglo prekinuti primena terapije lekom Verapamil HF nakon dugotrajne upotrebe. Preporučuje se postepeno smanjenje doze leka.

Lek Verapamil HF, 40 mg, film tablete treba propisivati kod pacijenata koji pokažu zadovoljavajući odgovor na manje doze leka (npr. pacijenti sa disfunkcijom jetre ili stariji pacijenti).

Za pacijente koji zahtevaju veće doze (npr. 240 mg do 480 mg verapamila dnevno), treba koristiti formulacije sa pogodnijim sadržajem aktivne supstance.

Odrasli:Angina pectoris, uključujući Prinzmetal-ovu anginu:

Uobičajena doza je 120 mg, tri do četiri puta dnevno. Iako lek Verapamil HF primenjen u dozi od 80 mg tri puta dnevno predstavlja adekvatnu terapiju kod većine pacijenata sa anginom u naporu, doze manje od 120 mg tri puta dnevno u lečenju angine u mirovanju i *Prinzmetal*-ove angine veoma često nisu dovoljne za postizanje zadovoljavajućeg terapijskog efekta.

Supraventrikularna tahikardija:

Uobičajena doza je 40 mg do 120 mg, tri do četiri puta dnevno, u zavisnosti od težine kliničke slike.

Terapija esencijalne hipertenzije:

Uobičajena doza je 40 mg do 120 mg, tri do četiri puta dnevno. Tokom dugotrajne primene, ukupna dnevna doza ne treba da bude veća od 480 mg. Kratkotrajno povećanje doze moguće je samo pod kontrolom lekara.

Posebne populacije pacijenata:*Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*

Dostupni podaci su navedeni u odeljku 4.4. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega lek Verapamil HF treba primenjivati veoma oprezno i pod strogim nadzorom lekara.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, metabolizam leka je produžen u većoj ili manjoj meri, u zavisnosti od težine hepatične disfunkcije, zbog čega se efekat leka Verapamil HF pojačava i produžava. Zbog toga je kod ovih pacijenata neophodno pažljivo prilagođavanje doze leka i primena manjih doza na početku terapije (videti odeljak 4.4).

Način primene

Oralna upotreba.

Tabletu treba uzimati u toku ili ubrzo nakon obroka, sa dovoljno tečnosti. Tablete ne sisati i ne žvakati. Lek Verapamil HF ne treba uzimati sa sokom od grejpfruta (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na verapamil hidrohlorid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Kardiovaskularni šok;
- Sindrom bolesnog sinusnog čvora (sindrom bradikardija-tahikardija) (osim kod pacijenata sa ugrađenim funkcionalnim pejsmejkerom);
- Atrioventrikularni blok II ili III stepena (osim kod pacijenata sa ugrađenim funkcionalnim pejsmejkerom);
- Srčana insuficijencija sa ejekcionom frakcijom manjom od 35% i/ili plućnim kapilarnim pritiskom većim od 20 mmHg (osim sekundarne supraventrikularne tahikardije koja reaguje na terapiju verapamilom);
- Istovremena intravenska primena beta-adrenergičkih blokatora;
- Atrijalna fibrilacija/flater sa istovremeno prisutnim akcesornim sindromom sprovođenja (npr. *Wolff-Parkinson-White* sindromom ili *Lown-Ganong-Levine* sindromom). Kod ovih pacijenata postoji rizik od razvoja ventrikularne tahikardije, uključujući i ventrikularnu fibrilaciju ukoliko se primeni verapamil;
- Upotreba u trudnoći, osim ukoliko je procena lekara da je to neophodno;
- Kombinovana primena sa ivabradinom (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi lekaAkutni infarkt miokarda

Upotreba verapamila, mora se sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda

koji je praćen bradikardijom, izraženom hipotenzijom ili disfunkcijom leve komore.

Srčani blok/AV blok I stepena/bradikardija/asistola

Verapamil hidrohlorid utiče na AV i SA čvor i produžava vreme sprovođenja impulsa kroz AV čvor. Upotrebu verapamil hidrohlorida treba sprovoditi sa oprezom, s obzirom na to da može doći do razvoja atrioventrikularnog AV bloka II ili III stepena (što je kontraindikacija za primenu verapamila) ili do unifascikularnog, bifascikularnog ili trifascikularnog bloka grane snopa što zahteva smanjenje doze ili prekid primene verapamila uz uvođenje druge odgovarajuće terapije, ukoliko je neophodno.

Verapamil hidrohlorid utiče na AV i SA čvor i retko može dovesti do pojave AV bloka II ili III stepena, bradikardije i, u krajnjim slučajevima, asistole. Ovo će se verovatnije dogoditi kod pacijenata sa sindromom bolesnog sinusnog čvora, koji se češće javlja kod starijih pacijenata.

Osim kod pacijenata sa sindromom bolesnog sinusnog čvora, asistola je uglavnom kratkog trajanja (najviše par sekundi ili manje) sa spontanim povratkom na AV nodalni ili normalni sinusni ritam. Ukoliko do toga ne dođe, neophodno je odmah započeti odgovarajuće lečenje (videti odeljak 4.8).

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom ili oni koji su skloni srčanoj insuficijenciji treba da budu u potpunosti kontrolisani optimalnim dozama digitalisa pre započinjanja terapije verapamilom, jer u suprotnom može doći do pogoršanja bolesti ili precipitacije srčane insuficijencije.

Lek Verapamil HF s velikim oprezom treba primenjivati kod pacijenata u sledećim stanjima: AV blok I stepena (blaži poremećaj u sprovođenju srčanog ritma), bradikardija manje od 50 otkucaja/min, hipotenzija sa sistolnim pritiskom manjim od 90 mmHg i ventrikularna tahikardija (QRS kompleks $\geq 0,12$ sec).

U slučaju pojave akutnih kardiovaskularnih neželjenih dejstava treba primeniti mere predviđene za slučaj predoziranja (videti odeljak 4.9).

Iako su uporedna ispitivanja pokazala da oštećena funkcija bubrega ne utiče na farmakokinetiku verapamila kod pacijenata sa terminalnim oštećenjem funkcije bubrega, nekoliko prijavljenih slučajeva ukazuje da verapamil treba primenjivati s oprezom kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, uz stalnu kontrolu i praćenje.

Antiaritmici, beta blokatori

Istovremena primena verapamila i drugih antiaritmjskih lekova uzajamno pojačava kardiovaskularne efekte (izraženiji AV blok, izraženije usporavanje srčanog ritma, izazivanje srčane insuficijencije i izražena hipotenzija). Kod pacijenata koji istovremeno dobijaju timolol (beta-adrenergički blokator) kapi za oči i oralno verapamil, uočena je asimptomatska bradikardija (36 otkucaja/min) sa lutajućim atrijskim pejsmejkerom.

Kolhicin

U postmarketinškom periodu prijavljen je jedan slučaj paralize (tetrapareza) koja je povezana sa istovremenom upotrebom verapamila i kolhicina. Mogući uzrok je prolazak kolhicina kroz krvno-moždanu barijeru kada verapamil inhibira CYP3A4 i P-gp inhibicija od strane verapamila. Zbog toga se istovremena upotreba verapamila i kolhicina ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Digoksin

Kod istovremene primene verapamila i digoksina, potrebno je smanjiti dozu digoksina (videti odeljak 4.5).

Srčana insuficijencija

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom i ejekcionom frakcijom većom od 35% pre započinjanja terapije verapamilom moraju biti kompenzovani, pa je potrebno adekvatno ih tretirati tokom uzimanja verapamila.

Inhibitori HMG CoA reduktaze (statini)

Videti odeljak 4.5.

Poremećaji neuromišićne transmisije

Veliki oprez je neophodan prilikom primene verapamila kod pacijenata sa oboljenjima koje karakterišu poremećaji neuromuskularne transmisije (mijastenija gravis, *Lambert-Eaton* sindrom, progresivna *Duchenne*-ova mišićna distrofija). Kod jednog pacijenta sa progresivnom mišićnom distrofijom je opisan prestanak disanja nakon primene verapamila.

Druge posebne grupe pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega

Iako su uporedna ispitivanja pokazala da oštećena funkcija bubrega ne utiče na farmakokinetiku verapamila kod pacijenata sa terminalnim oštećenjem funkcije bubrega, nekoliko prijavljenih slučajeva ukazuje da verapamil treba primenjivati s oprezom kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, i da te pacijente treba redovno pratiti.

Verapamil se ne može ukloniti hemodijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Lek primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti takođe odeljak 4.2).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Verapamil HF sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ozbiljne neželjene reakcije su zabeležene u retkim slučajevima, uključujući pacijente sa teškom kardiomiopatijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom ili nedavnim infarktom miokarda, koji su intravenski primali verapamil, uz istovremenu intravensku primenu beta-blokatora i dizopiramida.

Istovremena intravenska primena verapamila sa lekovima koji umanjuju adrenergičku funkciju srca, pojačava hipotenzivni efekat.

In vitro metaboličke studije ukazuju da se verapamil hidrohlorid metaboliše putem enzima citohroma P450, i to: izoenzima CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. Verapamil je inhibitor izoenzima CYP3A4 i P-glikoproteina (P-gp). Klinički značajne interakcije zabeležene su prilikom upotrebe inhibitora CYP3A4 čime se povećava koncentracija verapamila u plazmi, kao i sa lekovima koji indukuju aktivnost CYP3A4 dovodeći do smanjenja koncentracije verapamila, zbog čega je potrebno praćenje pacijenata. Istovremena primena verapamila sa lekovima za koje je poznato da se primarno metabolišu putem CYP3A4 inhibitora ili je poznato da se supstrati P-gp može biti povezana sa povećanjem koncentracija leka, što može pojačati ili produžiti i terapijske i neželjene efekte leka koji se istovremeno primenjuju.

Prilikom istovremene primene verapamila sa lekovima koji deluju depresorno na srčanu funkciju i/ili inhibiraju generisanje ili sprovođenje impulsa, npr. beta-blokatori, antiaritmici i inhalacioni anestetici, pacijenti se trebaju pratiti zbog mogućih aditivnih efekata (AV blokada, bradikardija, hipotenzija, srčana insuficijencija).

Pre svega, verapamil se ne sme primenjivati intravenski, ukoliko je pacijent na terapiji beta-blokatorima (osim u jedinici intenzivne nege).

Treba obratiti pažnju na efekat verapamila na snižavanje krvnog pritiska kod pacijenata na antihipertenzivnoj terapiji.

U sledećoj tabeli navedena je lista lekova koji mogu stupiti u interakciju sa verapamilom:

Moguće interakcije lekova povezane sa primenom verapamila

Konkomitantni lek	Potencijalni efekti verapamila ili drugog leka tokom istovremene primene	Komentar
Antagonisti alfa adrenergičkih receptora-alfa blokatori		
Prazosin	↑ vrednosti C _{max} prazosina (~40%) bez uticaja na poluvreme eliminacije	Aditivni hipotenzivni efekat
Terazosin	↑ PIK terazosina (~24%) i vrednosti C _{max} (~25%)	
Antiaritmici		
Flekainid	Minimalni uticaj na klirens flekainida (<~10%); bez efekata na plazma klirens verapamila	Videti odeljak 4.4.
Hinidin	↓ klirens hinidina nakon oralne primene (~35%)	Hipotenzija. Pulmonalni edem se može javiti kod pacijenata sa hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom.
Antiasmatici		
Teofilin	↓ klirens do ~20% nakon oralne ili sistemske primene	Smanjenje klirensa je manje kod pušača (~11%)
Antikonvulzivi/antiepileptici		
Karbamazepin	↑ PIK karbamazepina (~46%) kod pacijenata sa refraktornom parcijalnom epilepsijom	Povećane vrednosti karbamazepina. To može dovesti do pojave neželjenih reakcija kao što su diplopija, glavobolja, ataksija ili vrtoglavica.
Fenitoin	↓ koncentracije verapamila u plazmi	
Antidepresivi		
Imipramin	↑ PIK imipramina (~15%)	Bez efekata na vrednosti aktivnog metabolita desipramina
Antidijabetici		
Gliburid	↑ vrednosti C _{max} (~28%) i PIK (~26%) gliburida	
Metformin	Istovremena primena verapamila i metformina može smanjiti efikasnost metformina	
Lekovi koji se primenjuju u terapiji gihta		
Kolhicin	moгуće ↑ koncentracije kolhicina u plazmi ↑ PIK kolhicina (~ 2 puta) i vrednosti C _{max} (~1,3 puta)	Smanjiti dozu kolhicina (videti uputstvo za kolhicin)
Antibakterijski lekovi		
Klaritromicin	moгуće ↑ koncentracije verapamila u plazmi	
Eritromicin	moгуće ↑ koncentracije verapamila u plazmi	
Rifampicin	↓ PIK (~97%), vrednosti C _{max} (~94%) i bioraspoloživost (~92%) verapamila nakon oralne primene verapamila	Može doći do smanjenja efekta verapamila na snižavanje krvnog pritiska
Telitromicin	moгуće ↑ koncentracije verapamila u plazmi	
Antineoplastici		
Doksorubicin	↑ PIK (104%) i vrednosti C _{max} (61%) doksorubicina nakon oralne primene verapamila	Kod pacijenata sa mikrocelularnim karcinomom pluća
	Bez značajnijih promena u farmakokinetici doksorubicina nakon intravenske primene verapamila	Kod pacijenata sa uznapredovalim neoplazmama
Barbiturati		
Fenobarbital	↑ klirensa verapamila (~5 puta) nakon oralne primene	
Benzodiazepini i drugi anksiolitici		
Buspiron	↑ PIK i vrednosti C _{max} buspirona (~3,4 puta)	

Midazolam	↑ PIK (~3 puta) i vrednosti C _{max} (~2 puta) midazolama	
Beta blokatori		
Metoprolol	↑ PIK (~32.5%) i vrednosti C _{max} (~41%) metoprolola kod pacijenata sa anginom pektoris	Videti odeljak 4.4
Propranolol	↑ PIK (~65%) i vrednosti C _{max} (~94%) propranolola kod pacijenata sa anginom pektoris	
Kardiotonični glikozidi		
Digitoksin	↓ ukupni klirens digitoksina (~27%) i ekstrarenalni klirens (~29%)	
Digoksin	Zdravi ispitanici: ↑ vrednosti C _{max} digoksina (~44%), ↑ C _{12h} digoksina (~53), ↑ C _{ss} (koncentracija leka u stanju ravnoteže) do (~44%) i ↑ PIK do (~50%)	Smanjiti dozu digoksina (videti takođe odeljak 4.4)
Antagonisti H₂ receptora		
Cimetidin	↑ PIK R-oblika (~25%) i S-oblika (~40%) verapamila, u korelaciji ↓ klirensa oba izomera (R- i S-oblika) verapamila	Nakon intravenske primene verapamila, cimetidin smanjuje klirens verapamila
Imunski lekovi/imunosupresivi		
Ciklosporin	↑ PIK, C _{ss} i vrednosti C _{max} ciklosporina do ~45%	
Everolimus	Everolimus: ↑ PIK (~3,5 puta) i ↑ vrednosti C _{max} (~2,3 puta), Verapamil: ↑ vrednosti C _{trough} (~2,3 puta)	Možda će biti potrebno određivanje koncentracije everolimusa i prilagođavanje doze
Sirolimus	Sirolimus: ↑ PIK (~2,2 puta), S-verapamil: ↑ PIK (~1,5 puta)	Možda će biti potrebno određivanje koncentracije i prilagođavanje doze sirolimusa
Takrolimus	moгуće ↑ koncentracije takrolimusa u plazmi	
Antihiperlipemici (Inhibitori HMG CoA reduktaze (statini))		
Atorvastatin	moгуće ↑ koncentracije atorvastatina u plazmi, povećanje PIK verapamila (~43%)	Dodatne informacije u nastavku teksta
Lovastatin	moгуće ↑ koncentracije lovastatina u plazmi, ↑ PIK verapamila (~63%) i vrednosti C _{max} (~32%)	
Simvastatin	↑ PIK (~2,6 puta), vrednosti C _{max} (~4,6 puta) simvastatina	
Antagonisti serotoninskih receptora		
Almotriptan	↑ PIK (~20%) almotriptana, ↑ vrednosti C _{max} (~24%)	
Lekovi koji povećavaju ekskreciju urične kiseline Urikozurici		
Sulfinpirazon	↑ oralni klirens verapamila (~3 puta), ↓ bioraspoloživost (~60%)	Može doći do smanjenja efekta verapamila na smanjenje krvnog pritiska
	Nema promena u PK pri i.v. primeni verapamila	
Antikoagulansi		
Dabigatran	<u>Verapamil sa trenutnim oslobađanjem</u> ↑ koncentracije dabigatrana (vrednost C _{max} do 180%) i PIK (do 150%) <u>Verapamil sa produženim oslobađanjem</u> ↑ (vrednost C _{max} dabigatrana do 90%) i PIK (do 70%)	Može biti povećan rizik od krvarenja. Kod istovremene primene dabigatrana sa oralno uzetim verapamilom, dozu dabigatrana treba smanjiti (videti uputstvo za dabigatran u delu doziranja).
Ostali direktni oralni	Povećanje resorpcije DOACs, jer su supstrati P-gp i, ukoliko je primenljivo, takođe i	Neki podaci ukazuju na mogućće povećanje rizika od krvarenja,

antikoagulansi (engl. <i>direct oral anticoagulants</i> , DOACs)	smanjenje eliminacije DOACs koji se metabolisu putem CYP3A4, što može da smanji sistemsku bioraspoloživost DOACs.	posebno kod pacijenata sa dodatnim faktorima rizika (videti uputstvo za DOACs za dodatne informacije).
Drugi lekovi za terapiju kardiovaskularnih oboljenja		
Ivabradin	Istovremena primena sa ivabradinom je kontraindikovana zbog dodatnog efekta verapamila na smanjenje srčane frekvencije, pored efekta ivabradina	Videti odeljak 4.3
Ostalo		
Sok od grejpfruta	↑ PIK R- (~49%) i S-oblika (~37%) verapamila, ↑ vrednosti C_{max} R- (~75%) i S-oblika (~51%) verapamila	Bez uticaja na poluvreme eliminacije i renalni klirens. Verapamil ne treba uzimati zajedno sa sokom od grejpfruta.
Kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ PIK R- (~78%) i S-oblika (~80%) verapamila i odgovarajuće smanjenje vrednosti C_{max}	

Interakcije sa drugim lekovima i dodatne informacije o interakcijama lekova

Antivirusni HIV lekovi: usled mogućeg inhibitornog dejstva nekih antivirusnih lekova inhibitora HIV proteinaze (npr. ritonavir) koncentracije verapamila u plazmi mogu se povećati. Zbog toga je neophodan oprez pri primeni verapamila ili je potrebno smanjiti njegovu dozu.

Litijum: povećana neurotoksičnost litijuma prijavljena je tokom istovremene primene verapamila i litijuma, sa ili bez povećanja vrednosti litijuma u serumu. Uvođenje verapamila je, međutim, u pojedinim slučajevima dovelo do smanjenja litijuma u serumu kod pacijenata koji su na dugotrajnoj stabilnoj terapiji litijumom. Pacijente koji su na istovremenoj terapiji verapamilom i litijumom, treba pažljivo pratiti.

Neuromuskularni blokatori: klinički podaci i ispitivanja sprovedena na životinjama ukazuju da verapamil može pojačati dejstvo ovih lekova (nalik na kurare i depolarizaciju). U slučaju istovremene primene možda će biti neophodno smanjiti dozu verapamila i/ili dozu neuromuskularnog blokatora.

Acetilsalicilna kiselina: povećava rizik od krvarenja.

Etanol (alkohol): povećana koncentracija alkohola u plazmi.

Inhibitori HMG CoA reduktaze (statini): Primenu inhibitora HMG CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin ili lovastatin) kod pacijenata koji su na terapiji verapamilom treba započeti primenom najmanjih inicijalnih doza, a zatim pažljivo titrirati dozu do postizanja optimalnog terapijskog odgovora. Ukoliko se primena verapamila započinjanje kod pacijenata koji su već na terapiji inhibitorima HMG CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin ili lovastatin), treba razmotriti mogućnost smanjenja doze statina imajući u vidu koncentraciju holesterola u serumu. Fluvastatin, pravastatin i rosuvastatin se ne metabolisu putem enzima CYP3A4, pa se ne očekuje njihova interakcija sa verapamilom.

Antihipertenzivni lekovi, diuretici i vazodilatatori: pojačano hipotenzivno dejstvo.

Lekovi koji vezuju proteine plazme: kako se verapamil hidrohlorid u velikom stepenu vezuje za proteine plazme, treba ga primenjivati oprezno kod pacijenata koji primaju druge lekove koji se u velikom stepenu vezuju za proteine plazme.

Inhalacioni anestetici: inhalacioni anestetici, kada se koriste istovremeno sa antagonistima kalcijuma, kao što su injekcije verapamil hidrohlorida, trebaju se titrirati oprezno kako bi se izbegla kardiovaskularna depresija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Teratogena dejstva

Nema podataka o primeni verapamila kod trudnica, ili su podaci ograničeni.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti.

Ipak, imajući u vidu da studije sprovedene na životinjama ne mogu uvek predvideti terapijski odgovor kod ljudi, tokom trudnoće (posebno u prvom trimestru), verapamil treba primenjivati samo ukoliko lekar smatra da je to neophodno.

Verapamil prolazi kroz placentarnu barijeru i može se detektovati u krvi pupčanika na porođaju.

Dojenje

Verapamil hidrohlorid i njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mleko. Ograničeni podaci nakon oralne primene leka kod ljudi pokazuju da je doza verapamila kod odojčadi zanemarljivo mala (0,1-1% oralne doze majke) zbog čega je primena verapamila kompatibilna tokom perioda dojenja.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/oddojčad. Ipak, zbog mogućnosti pojave ozbiljnih neželjenih reakcija kod odojčadi, verapamil se tokom dojenja može primenjivati samo ako je neophodan za zdravlje majke.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

U zavisnosti od individualnog odgovora na terapiju, lek Verapamil HF može uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Ovo se naročito može javiti na početku terapije, prilikom povećanja doze, kada se jedan lek menja drugim ili kada se istovremeno sa verapamilom konzumira alkohol. Verapamil može povećati koncentraciju alkohola u krvi i usporiti njegovu eliminaciju. Zbog toga, uticaj alkohola može biti povećan.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeće neželjene reakcije prijavljene su u kliničkim studijama, i u periodu nakon stavljanja leka u promet (uključujući i IV fazu kliničkog ispitivanja).

Neželjena dejstva klasifikovana su prema organskim sistemima i učestalosti javljanja na sledeći način: veoma često (>1/10), često (>1/100, <1/10), povremeno (>1/1000, <1/100), retko (>1/10000, <1/1000), veoma retko (<1/10 000), i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su: glavobolja, vrtoglavica, gastrointestinalni poremećaji – mučnina, konstipacija i abdominalni bol, bradikardija, tahikardija, palpitacije, hipotenzija, naleti crvenila praćeni osećajem vrućine, periferni edemi, umor.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija prijavljenih tokom kliničkih studija i postmarketinškog praćenja leka:

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema				Hipersenzitivnost (preosetljivost)
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica, glavobolja		Parestezije, tremor	Ekstrapiramidalni poremećaji, paraliza (tetrapareza) ¹ , konvulzije

Poremećaji metabolizma i ishrane				Hiperkalemija
Psihijatrijski poremećaji			Somnolencija	Nervoza
Poremećaji uha i labirinta			Tinitus	Vertigo
Kardiološki poremećaji	Bradikardija	Palpitacije, tahikardija		Atrioventrikularni blok (1°, 2°, 3°), srčana insuficijencija, zastoj srčanog rada, bradiaritmija, sinusni zastoj, sinusna bradikardija, asistola
Vaskularni poremećaji	Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine, hipotenzija			Vazodilatacija, eritromelalgija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				Bronhospazam, dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija, mučnina	Abdominalni bol	Povraćanje	Nelagodan osećaj u abdomenu, hiperplazija gingive, ileus
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Hiperhidroza	Angioedem, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, multififormni eritem, alopecija, pruritus, purpura, makulopapularni osip, urtikarija, osip, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				Artralgija, mišićna slabost, mijalgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				Bubrežna insuficijencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				Eretilna disfunkcija, galaktoreja, ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Periferni edem	Umor		
Ispitivanja				Povećane vrednosti prolaktina u krvi, povećane vrednosti transaminaza, povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećane vrednosti enzima jetre

¹ u toku postmarketinškog praćenja leka prijavljen je jedan slučaj paralize (tetrapareze) povezane sa istovremenom primenom verapamila i kolhicina. Mogući uzrok je prolazak kolhicina kroz krvno-moždanu barijeru usled CYP3A4 i P-gp inhibicije izazvanih od strane verapamila (videti takođe „Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija”).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Hipotenzija, bradikardija sve do nivoa AV bloka višeg stepena i sinusnog zastoja, hiperglikemija, stupor, metabolička acidoza i akutni respiratorni distress sindrom. Zabeleženi su i smrtni ishodi kao posledica predoziranja.

Terapija

Neophodno je preduzeti uobičajene mere intenzivne nege. Usled predoziranja može doći i do smrtnog ishoda. Verapamil hidrohlorid se ne može ukloniti hemodijalizom.

Specifični antidot je kalcijum, npr. 10-20 mL 10% kalcijum glukonata, primenjenog intravenski (2,25-4,5 mmol), po potrebi ponoviti primenu ili primeniti kontinuiranu *drip* infuziju (npr. 5 mmol/sat). Takođe, mogu biti neophodne i sledeće mere:

- U slučaju pojave atrioventrikularnog bloka II ili III stepena, sinusne bradikardije, asistole: atropin, izoprenalin, orciprenalin ili ugradnja pejsmejкера. Asistolu treba lečiti uobičajenim potpornim merama uključujući beta adrenergičku stimulaciju (npr. izoproterenol hidrohlorid),
- U slučaju hipotenzije: dopamin, dobutamin, norepinefrin.
- Ukoliko postoje znaci insuficijencije miokarda: dopamin, dobutamin i ukoliko je neophodno ponoviti primenu injekcije kalcijuma, takođe je moguća i primena drugih lekova koji povećavaju srčanu kontraktilnost u kombinaciji sa izoprenalinom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Selektivni blokatori kalcijumskih kanala sa direktnim efektom na srce, derivati fenilalkilamina

ATC šifra: C08DA01

Verapamil je blokator kalcijumskih kanala.

Verapamil je inhibitor transmembranskog influksa jona kalcijuma u srce i glatke mišiće krvnih sudova. Potreba za kiseonikom u miokardu se smanjuje direktno kao rezultat smanjene potrošnje energije u metaboličkim procesima u ćelijama miokarda, i indirektno zbog redukcije naknadnog opterećenja srca (*afterload*).

Zbog efekta na glatke mišiće krvnih sudova, verapamil povećava protok krvi kroz miokard, čak i u poststenotičkim područjima i smanjuje spazam koronarnih arterija.

Ova dejstva se pripisuju anti-ishemijskom i antianginoznom dejstvu verapamila u svim oblicima koronarne arterijske bolesti.

Verapamil je pokazao izraženo antiaritmjsko dejstvo, naročito kod supraventrikularnih aritmija. Odlaze sprovođenje impulsa u AV čvoru. Na osnovu tog dejstva uspostavlja se sinusni ritam i normalizuje se frekvenca, u zavisnosti od vrste aritmije. Normalno, frekvenca se ne menja ili se minimalno menja.

Antihipertenzivni efekat verapamila je rezultat smanjenja perifernog vaskularnog otpora, bez povećanja srčane frekvence, kao refleksni odgovor. Do sniženja krvnog pritiska dolazi prvog dana terapije; efekat je prisutan i u dugotrajnoj terapiji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Verapamil hidroklorid je racemska smeša koja sadrži jednake delove R-enantiomera i S-enantiomera. Verapamil se ekstenzivno metaboliše. Norverapamil je jedan od 12 metabolita identifikovan u urinu, ima 10-20% farmakološke aktivnosti verapamila i predstavlja 6% izlučenog leka. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija norverapamila i verapamila u plazmi je slično. Stanje dinamičke ravnoteže nakon višestruke primene jedne doze dnevno se postiže nakon tri do četiri dana.

Resorpcija

Više od 90% verapamila brzo se resorbuje iz tankog creva nakon oralne upotrebe. Srednja sistemska raspoloživost nepromenjenog jedinjenja nakon jednokratne doze verapamila s trenutnim oslobađanjem je 22%, a 33% nakon uzimanja jednokratne doze verapamila sa produženim oslobađanjem, zbog značajnog metabolizma prvog prolaska kroz jetru. Bioraspoloživost je skoro dva puta veća nakon ponovljene primene. Najveća koncentracija verapamila u plazmi postiže se jedan do dva sata nakon uzimanja verapamila sa trenutnim oslobađanjem i četiri do pet sati nakon uzimanja verapamila sa produženim oslobađanjem. Najveća koncentracija norverapamila u plazmi je postignuta jedan sat nakon uzimanja verapamila sa trenutnim oslobađanjem i pet sati nakon uzimanja verapamila sa produženim oslobađanjem. Prisustvo hrane nema efekta na bioraspoloživost verapamila.

Poluvreme eliminacije varira između 3 i 7 sati. Ove vrednosti su izmerene iz plazme nakon jedne intravenske ili oralne doze.

Distribucija

Verapamil se široko distribuira po svim telesnim tkivima s volumenom distribucije u rasponu 1,8-6,8 L/kg kod zdravih ispitanika. Vezivanje za proteine plazme je oko 90%.

Biotransformacija

Verapamil se metaboliše u potpunosti. *In vitro* metaboličke studije su pokazale da se verapamil hidroklorid metaboliše preko citohroma P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. Kod zdravih muškaraca, oralno primenjen verapamil hidroklorid podleže opsežnom metabolizmu u jetri, identifikovano je 12 metabolita, uglavnom samo u tragovima. Glavni metaboliti su različiti N i O-dealkilovani produkti razgradnje verapamila. Od ovih metabolita, samo norverapamil ima izvesni farmakološki efekat (oko 20% polazne supstance), što je primećeno u studijama na psima.

Kod koronarne srčane bolesti i hipertenzije, ne postoji veza između terapijskog efekta i koncentracije u plazmi; jasno je utvrđena veza između koncentracije verapamila u plazmi i efekta na PR interval. Kriva koncentracije verapamila u plazmi se izdužuje nakon primene oblika sa produženim oslobađanjem, zaravnjava se i više je homogena nakon primene oblika sa trenutnim oslobađanjem.

Eliminacija

Nakon primene intravenske infuzije verapamil se eliminiše bieksponecijalno s brзом ranom distribucionom fazom (poluvreme eliminacije oko četiri minuta) i sporijom terminalnom eliminacijskom fazom (poluvreme eliminacije od dva do pet sati). Nakon oralne administracije poluvreme eliminacije je od tri do sedam sati. Približno oko 50% od unete doze eliminiše se renalnim putem za 24 sata, 70% za pet dana. Do 16% se izlučuje fecesom. Oko 3% do 4% izluči se putem bubrega u nepromenjenom obliku. Ukupni klirens verapamila je skoro isti kao i hepatični protok krvi, otprilike 1 L/h/kg (0,7-1,3 L/h/kg).

Posebne grupe pacijenata

Pedijatrijska populacija

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci kod pedijatrijske populacije. Nakon intravenske primene, poluvreme eliminacije verapamila je bilo 9,17 sati i srednji klirens je iznosio 30 L/sat, dok je kod odrasle osobe telesne mase od 70 kg oko 70 L/sat. Nakon oralne primene stanje dinamičke ravnoteže plazmatskih koncentracija u pedijatrijskoj populaciji nešto je manje u poređenju sa onom kod

odraslih.

Starija populacija

Starost pacijenata može imati uticaj na farmakokinetiku verapamila koji se primenjuje kod hipertenzivnih pacijenata. Poluvreme eliminacije može biti produženo kod starijih. Antihipertenzivni efekat verapamila nije povezan sa godinama.

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega ne utiče na farmakokinetiku verapamila, kako je pokazano u komparativnim studijama kod pacijenata u terminalnoj fazi oštećenja funkcije bubrega u odnosu na pacijente sa očuvanom funkcijom bubrega. Verapamil i norverapamil se ne uklanjaju značajno hemodijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Poluvreme eliminacije verapamila je produženo kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre usled smanjenja oralnog klirensa i povećanja volumena distribucije.

Dokazano je da se verapamil hidrohlorid, primenjen intravenski, brzo metaboliše.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Reproduktivne studije embriotoksičnosti kod kunića i pacova nisu dale nikakve dokaze za teratogenost pri primeni oralnih doza do 180 mg/m²/dan i 360 mg/m²/dan (u poređenju sa maksimalnom preporučenom dnevnom dozom za ljude od 300 mg/m²). Međutim, smrt embriona i retardacija fetalnog rasta i razvoja su primećene kod pacova pri dozama sličnim kliničkim (360 mg/m²). Ovi efekti su se desili kada je bila prisutna maternalna toksičnost (ogledala se u smanjenom unosu hrane i dobijanju na telesnoj masi kod ženki). Ove oralne doze su pokazale da uzrokuju hipotenziju kod pacova. Međutim, u istraživanjima ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije kod trudnica.

Uočeni kardiovaskularni nalazi i difuzna hiperplazija gingive primećeni su kod hronične toksičnosti upotrebom verapamil hidrohlorida (videti odeljak 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Skrob, krompirov
- Želatin
- Celuloza, mikrokristalna
- Magnezijum-stearat
- Talk
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film (obloga) tablete:

- Hipromeloza 3 cp
- Kopovidon
- Talk
- Titan dioksid CI 77891 E 171
- Quinoline gelb lack E 104 C.I. 47005 : 1
- Makrogol 6000

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Verapamil HF, 40 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Verapamil HF, 80 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi pet blistera sa po 10 film tableta (ukupno 50 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Verapamil HF, 40 mg, film tablete 002662795 2024

Verapamil HF, 80 mg, film tablete 002662867 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Verapamil HF 40 mg film tablete: 02.12.2003.

Verapamil HF 80 mg film tablete: 02.12.2003.

Datum poslednje obnove dozvole:

Verapamil HF, 40 mg, film tablete: 17.06.2025.

Verapamil HF, 80 mg, film tablete: 17.06.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2025.