SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

VERAPAMIL ALKALOID retard,

240 mg, tableta sa produženim oslobađanjem.

*verapamil*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 240 mg verapamil-hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

- laktoza, monohidrat 5,30 mg

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

* tableta sa produženim oslobađanjem.

Duguljaste, plave, bikonveksne tablete sa produženim oslobađanjem, sa prelomnom crtom na jednoj strani.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

Verapamil Alkaloid retard tablete namijenjene su za liječenje blage do umjerene hipertenzije i koronarne bolesti srca, tj. profilakse ishemije miokarda, angine pektoris.

* 1. **Doziranje i način primjene**

Doziranje

Dozu verapamil hidrohlorida treba prilagoditi individualno u skladu sa ozbiljnosti bolesti. Dugogodišnje kliničko iskustvo pokazuje da je prosječna dnevna doza u svim indikacijama između 240 mg i 360 mg. Dnevna doza ne smije biti veća od 480 mg na dugoročnoj osnovi, iako veća doza se može koristiti za kratak period. Nema ograničenja trajanja upotrebe. Verapamil hidrohlorid ne treba prekinuti naglo nakon dugotrajne upotrebe. Preporučuje se da se postepeno smanjuje doza.

Verapamil hidrohlorid 40 mg tablete treba koristiti za pacijente kod kojih je vjerovatan zadovoljavajući odgovor na niske doze (npr. kod pacijenata sa disfunkcijom jetre ili starijih pacijenata). Za pacijente kojima je potrebna veća doza (npr. 240 mg do 480 mg verapamil hidrohlorida dnevno), treba koristiti formulacije sa prikladniji sadržaj aktivne supstance.

*Hipertenzija:* doza za odrasle je jedna tableta (240 mg) ujutro, povećava se ako je potrebno nakon jedne sedmice do 240 mg ujutro i 240 mg uveče, u razmaku od 12 sati.
Kod starijih pacijenata, početna doza je pola tablete (120 mg) ujutro, povećava se za 120 mg u sedmičnim intervalima prema odgovoru pacijenta.

*Angina pektoris:* uobičajena doza je 120 mg do 240 mg dva puta dnevno prema odgovoru pacijenta. Kod novih pacijenata preporučuju se niske početne doze s postepenom titracijom prema višim dozama.

**Posebne populacije**
*Oštećenje bubrega*Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 4.4 “Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi”. Verapamil hidrohlorid treba koristiti oprezno i uz pažljivo praćenje pacijenta sa oštećenom funkcijom bubrega.

*Oštećenje jetre*

Kod pacijenata s oštećenjem jetre, metabolizam lijeka je odgođen u većoj ili manjoj mjeri, zavisno od težine jetrine disfunkcije, tako potencirajući i produžаvajući efekte verapamil hidrohlorida. Zbog toga, doziranje treba prilagoditi s posebnim oprezom kod pacijenata s oštećenjem jetre i na početku liječenja treba dati niske doze (pogledati dio 4.4 “Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi”).

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Tablete treba uzimati bez sisanja ili žvakanja, sa dovoljno tečnosti, po mogućnosti sa ili ubrzo nakon obroka.
Verapamil se ne smije uzimati sa sokom od grejpfruta (pogledati dio 4.5).

* 1. **Kontraindikacije**
* Poznata preosjetljivost na verapamil ili bilo koju od pomoćnih supstanci ovog lijeka (navedenih u dijelu 6.1).
* Kardiogeni šok.
	+ AV blok II ili III stepena (osim kod pacijenata sa funkcionalnim vještačkim pejsmejkerom).
* Sindrom sinusnog čvora (osim kod pacijenata sa funkcionalnim vještačkim pejsmejkerom).
* Srčana insuficijencija sa smanjenom ejekcionom frakcijom za manje od 35%, i/ili pulmonalni kapilarni pritisak iznad 20 mm Hg (osim ako nije sekundaran sepraventrikularnoj tahikardiji).
* Atrijalna fibrilacija i/ili flater sa istovremeno prisutnim sindromom (npr *Wolff-Parkinson-White* sindrom ili *Lown-Ganong-Levine* sindrom). Ovi pacijenti su u riziku za razvoj ventrikularnih tahiaritmija uključujući ventrikularne fibrilacije ako se primjenjuje verapamil hidrohlorid.
* Značajna hipotenzija.
* Slabost lijeve komore.
* Verapamil Alkaloid retard tablete su kontraindikovane za primjenu **u prvih sedam dana** akutnog infarkta miokarda.
* Kombinacije sa ivabradinom (pogledati dio 4.5 „Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija“).

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

**Akutni infarkt miokarda**

Verapamil treba koristiti s oprezom kod akutnog infarkta miokarda komplikovanim bradikardijom, značajnom hipotenzijom, ili disfunkcijom lijeve komore.

**Srčani blok/AV blok I stepena/bradikardija/asistolija**

Verapamil hidrohlorid utiče na AV i SA čvorove i produžava vrijeme AV provođenja. Koristiti s oprezom jer se može razviti AV blok drugog ili trećeg stepena (kontraindikacija) ili unifascikularni, bifascikularni ili trifascikularni blok grane koji zahtijeva prekid smanjenja sljedećih doza ili prekid terapije verapamil hidrohlorida i ako je potrebno davanje odgovarajuće terapije.

Verapamil hidrohlorid utiče na AV i SA čvorove i rijetko može proizvesti AV blok drugog ili trećeg stepena, bradikardiju, i u ekstremnim slučajevima, asistoliju. To se češće javlja kod pacijenata sa sindromom bolesnog sinusa (bolest SA čvora), koja je češća kod starijih pacijenata.

Asistolija kod pacijenata, osim onih sa sindromom bolesnog sinusa je obično kratkog trajanja (nekoliko sekundi ili manje), sa spontanim povratkom na AV čvor ili normalni sinusni ritam. Ako se to ne dogodi odmah, odmah treba početi odgovarajući tretman (pogledati dio 4.8).

Kada se liječi hipertenzija, krvni pritisak pacijenta treba pratiti u redovnim razmacima.

Posebna pažnja je potrebna kod pacijenata sa:

* ventrikularnom tahikardijom sa širokim kompleksom,
* bradikardijom (ispod 50/min),
* hipotenzijom (sistolni krvni pritisak ispod 90 mm Hg),
* atrijalnom fibrilacijom/flater,
* istovremenim postojanjem preekscitacionog sindroma npr. WPW sindrom (opasnost od izazivanja ventrikularne tahikardije),
* **ne preporučuje se istovremena primjena intravenskih ß-adrenergičkih blokatora pacijentima koji su na verapamilu s produženim oslobađanjem (osim u odjeljenjima intenzivne njege).**

Ako se razviju akutna kardiovaskularna neželjena dejstva, tretirati ih kao za predoziranje (pogledati dio 4.9).

**Antiaritmici, Beta-blokatori**

Međusobno pojačavanje kardiovaskularnih efekata (AV blok višeg stepena, smanjenje frekvence srca višeg stepena, indukcija srčanog zatajenja i potencirana hipotenzija). Asimptomatska bradikardija (36 otkucaja u minuti) sa lutajućim atrijalnim pejsmejkerom uočena je kod pacijenta koji je istovremeno primao kapi za oči timolol (beta-adrenergički blokator) i oralni verapamil hidrohlorid.

**Kolhicin**:
Postoji jedan postmarketinški izvještaj paralize (tetrapareze) povezan sa kombinovanim korištenjem verapamila i kolhicina. Ovo može biti uzrokovano prelaskom kolhicina preko krvno-moždane barijere zbog inhibicije CYP3A4 i P-gp od verapamila. Kombinovana upotreba kolhicina i verapamila se ne preporučuje (pogledati dio 4.5).

**Digoksin**Ako se verapamil istovremeno primjenjuje sa digoksinom, smanjiti dozu digoksina (pogledati dio 4.5).

**Srčana slabost**

Pacijenti sa srčanom slabošću sa ejekcionom frakcijom većom od 35% treba kompenzovati prije početka liječenja verapamilom i treba ih adekvatno tretirati.

I**nhibitori HMG-CoA reduktaze ( "Statini")** – pogledati dio 4.5.

**Poremećaji neuromuskularne transmisije**

Verapamil hidrohlorid treba koristiti sa oprezom u prisustvu bolesti u kojima je zahvaćena neuromuskularna transmisija (miastenija gravis, Lambert-Eaton sindrom, progresivna Duchennova mišićna distrofije).

Respiratorni zastoj je prijavljen kod jednog pacijenta sa progresivnom mišićnom distrofijom nakon primjene verapamila.

**Ostale specijalne populacije**

***Oštećenje funkcije bubrega***

Iako je smanjena funkcija bubrega, u uporednim studijama na zdravim osobama, prikazano je da nema uticaja na farmakokinetiku verapamila kod pacijenata sa terminalnom renalnom insuficijencijom, nekoliko slučajeva ukazuje na to da verapamil treba koristiti oprezno i potrebno je pažljivo praćenje pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega. Verapamil se ne može odstraniti dijalizom.

**Oštećenje funkcije jetre**

Koristiti s oprezom kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom jetre (pogledati takođe dio 4.2).

Verapamil Alkaloid retard sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

**4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

U rijetkim slučajevima, uključujući kada pacijenti sa teškom kardiomiopatijom, kongestivne slabosti srca ili nedavni infarkt miokarda, kada primaju intravenski beta-adrenergički blokatori ili dizopiramid istovremeno sa intravenskim verapamil hidrohloridom, dogodila su se ozbiljna neželjena dejstva.

Istovremena primjena verapamil hidrohlorid injekcije sa lijekovima koji smanjuju adrenergičke funkcije može dovesti do pretjerane hipotenzije.

*In vitro* metaboličke studije pokazuju da se verapamil hidrohlorid metabolizuje putem citohroma P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. Verapamil je pokazao da je inhibitor CYP3A4 enzima i P-glikoprotein (P-gp). Klinički značajne interakcije su zabilježene sa inhibitorima CYP3A4 uzrokuje povećanje plazmatskog nivoa verapamil hidrohlorida dok sa induktorima CYP3A4 uzrokuje smanjenje plazmatskog nivoa verapamil hidrohlorida, dakle pacijente treba pratiti za interakcije lijekova. Istovremena primjena verapamila sa lijekom za koji se zna da se primarno metabolizira preko CYP3A4 ili je poznat kao P-gp supstrat može biti povezana sa povišenim koncentracijama lijeka koje bi mogle povećati ili produžiti i terapijska i neželjena djelovanja istovremeno primjenjenog lijeka.

Sljedeća tabela sadrži popis potencijalnih interakcija lijekova sa verapamilom:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Potencijalne interakcije sa lijekovima povezane sa verapamilom**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pridružni lijek** | **Potencijalni uticaj na verapamil ili pridružni lijek**  | **Komentar** |
| **Alfa blokatori** |
| Prazosin | ↑ prazosin Cmax (~40%) bez uticaja na poluživot  | Dodatni hipotenzivni efekat. |
| Terazosin | ↑ terazosin PIK (~24%) i Cmax (~25%) |
| **Antiaritmici** |
| Flekainid | Minimalni uticaj na plazma klirens flekainida (< ~10%); bez uticaja na plazma klirens verapamila | pogledati dio 4.4 |
| Hinidin | DOWNWARDS ARROW (8595)oralni klirens hinidina (~35%) | Hipotenzija. Edem pluća se može javiti kod pacijenata sa hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom. |
| **Antiastmatici** |
| Teofilin | DOWNWARDS ARROW (8595)oralni i sistemski klirens oko ~20%  | Smanjenje klirensa je smanjeno kod pušača (~11%) |
| **Antikonvulzivi/antiepileptici** |
| Karbamazepin  | ↑ karbamazepin PIK (~46%) kod djelimično refrakternih pacijenata sa epilepsijom  | Povećan nivo karbamazepina. To može proizvesti neželjene efekte karbamazepina kao što su diplopija, glavobolja, ataksija ili vrtoglavica.  |
| Fenitoin  | ↓ verapamil plazma koncentracije  |  |
| **Antidepresivi** |
| Imipramin | ↑ imipramin PIK (~15%) | bez uticaja na nivo aktivnog metabolita, desipramina |
| **Antidijabetici** |
| Gliburid | ↑ gliburid Cmax (~28%), PIK (~26%) |   |
| Metformin | Istovremena primjena verapamila i metformina može smanjiti efikasnost metformina. |  |
| **Lijekovi za terapiju gihta**  |
| Kolhicin | ↑ kolhicin PIK (~ 2.0-puta) i Cmax (~1.3-puta)  | Smanjite doze kolhicina (pogledati sažetak za kolhicin) |
| **Antiinfektivi** |
| Klaritromicin | moguće ↑ nivo verapamila |   |
| Eritromicin | moguće ↑ nivo verapamila |   |
| Rifampin | DOWNWARDS ARROW (8595)verapamil PIK (~97%), Cmax (~94%), oralna bioraspoloživost (~92%) | Efekt snižavanja krvnog pritiska može biti smanjen. |
| Telitromicin | moguće ↑ nivo verapamila |   |
| **Antineoplastici** |
| Doksorubicin | ↑­ doksorubicin PIK (104%) i Cmax (61%) sa oralnom primjenom verapamila  | Kod pacijenata sa mikrocelularnim karcinomom pluća  |
| Bez značajne promjene u PK doksorubicina sa intravenoznom primjenom verapamila | Kod pacijenata sa naprednom neoplazmom |
| **Barbiturati** |
| Fenobarbital | ↑ oralni klirens verapamila (~5-puta) |   |
| **Benzodiazepini i ostali anksiolitici** |
| Buspiron | ↑ buspiron PIK, Cmax oko ~3,4 puta |   |
| Midazolam | ↑ midazolam PIK (~3 puta) i Cmax (~2 puta) |   |
| **Beta blokatori** |
| Metoprolol | ↑ metoprolol PIK (~32,5%) i Cmax (~41%) kod pacijenata sa anginom | pogledati dio 4.4. |
| Propranolol | ↑ propranolol PIK (~65%) i Cmax (~94%) kod pacijenata sa anginom |
| **Kardioglikozidi** |
| Digitoksin | DOWNWARDS ARROW (8595)digitoksin ukupni klirens (~27%) i ekstrarenalni klirens (~29%) |   |
| Digoksin | Zdrava lica: ↑ Cmax (~44%) ↑ digoxin C12h (~53%),↑ Css (~44%) i ↑ PIK (~50%) | Smanjite doziranje digoksina. Takođe, pogledati dio 4.4 |
| **Antagonisti H2 receptora** |
| Cimetidin | ↑ PIK u R- (~25%) i S- (~40%) verapamil s odgovarajućim DOWNWARDS ARROW (8595)u R-i S-verapamil klirens | Cimetidin smanjuje klirens verapamila nakon intravenske primjene verapamila. |
| **Immunologici/imunosupresivi** |
| Ciclosporin | ↑ ciklosporin PIK, Css, Cmax ~45% |   |
| Everolimus | Everolimus: ↑ PIK (~3.5-puta) and ↑ Cmax (~2.3-puta) Verapamil: ↑ Ctrough (~2.3-puta)  | Određivanje koncentracije i prilagođavanje doze everolimusa može biti potrebno. |
| Sirolimus | Sirolimus ↑ PIK (~2.2-puta); Sverapamil ↑ PIK (~1.5-puta) | Određivanje koncentracije i prilagođavanje doze sirolimusa može biti potrebno. |
| Takrolimus | moguće ↑ nivo takrolimusa  |   |
| **Hipolipemici** |
| Atorvastatin | moguće ↑ nivo atorvastatinapovećanje PIK verapamila (~43%) | Slijedi dodatna informacija |
| Lovastatin | Moguće ↑ nivo lovastatina ↑ verapamila PIK (~63%) i Cmax (~32%)  |
| Simvastatin | ↑ simvastatin PIK (~2,6 puta), Cmax (~4,6 puta) |
| **Antagonisti serotoninskih receptora**  |
| Almotriptan | ↑ almotriptan PIK (~20%)↑ Cmax (~24%) |   |
| **Urikozurici** |
| Sulfinpirazon | ↑ oralni klirens verapamila (~3 puta)DOWNWARDS ARROW (8595)bioraspoloživost (~60%)bez promjene u PK sa intravenskom primjenom verapamila  | Efekt snižavanja krvnog pritiska može biti smanjen. |
| **Antikoagulantni lijekovi** |
| Dabigatran  | Verapamil sa trenutnim oslobađanjem↑ dabigatran (Cmax do 180%)i PIK (do 150%)Verapamil sa produženim oslobađanjem↑ dabigatran (Cmax do 90%)i PIK (do 70%) | Moguće je povećati rizik za krvarenje. Kod istovremene primjene oralnog verapamila, dozu dabigatrana treba smanjiti (pogledati etiketu dabigatrana za upute za doziranje). |
| Ostali direktni oralni antikoagulanti | Povećana apsorpcija ostalih direktnih oralnih antikoagulansa, jer su oni P-gp supstrati i, ako je primjenjivo,takođe smanjena eliminacija ostalih direktnih oralnih antikoagulansa koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4, može povećati sistemsku bioraspoloživost ostalih direktnih oralnih antikoagulansa. | Neki podaci ukazuju na mogući porast rizika od krvarenja, posebno kod pacijenata s dodatnim faktorima rizika (za dodatne informacije pogledati sažetak ostalih direktnih oralnih antikoagulansa). |
| **Lijekovi za terapiju kardiovaskularnih oboljenja** |
| Ivabradin  | Istovremena primjena verapamila sa ivabradinom je kontraindikovana zbog dopunskog efekta za smanjenje srčane frekvencije | pogledati dio 4.3. |
| **Ostalo** |
| Sok grejpfruta | ↑ R- (~49%) i S- (~37%) verapamil PIK↑ R- (~75%) i S- (~51%) verapamil Cmax | Bez uticaja na poluvrijeme eliminacije i renalnog klirensa. Stoga, sok od grejpfruta ne treba uzimati zajedno sa verapamilom. |
| Kantarion  | DOWNWARDS ARROW (8595)R- (~78%) i S- (~80%) verapamil PIK s odgovarajućim smanjenjem u Cmax |   |

  |  |

**Ostale interakcije lijekova i dodatne informacije za interakcije lijekova**

**Antihipertenzivi, diuretici, vazodilatatori:** pojačan hipotenzivni efekat.

**HIV antivirusni lijekovi:** zbog metabolički inhibitornog potencijala nekih od HIV antivirusnih lijekova, kao što je ritonavir, koncentracija verapamila u plazmi se može povećati. Potreban je oprez tokom primjene ili se doze verapamila mogu smanjiti.

**Litijum:** povećana neurotoksičnost litijuma javlja se tokom istovremene terapija sa verapamil hidrohloridom sa ili bez promjene ili povećanje u serumske vrijednosti litijuma. Dodavanje verapamil hidrohlorida, međutim, takođe je rezultiralo u smanjenju nivoa serumskog litijuma kod pacijenata koji su primali hronično stabilno oralni litijum.

Pacijente koji primaju oba lijeka treba pažljivo pratiti.

**Neuromuskularni blokatori:** Klinički podaci i istraživanja na životinjama ukazuju na to da verapamil hidrohlorid može pojačati aktivnosti neuromuskularnih blokatora (sličnim kurare i depolarizaciji). Može biti potrebno da se smanji doza verapamil hidrohlorida i/ili doza neuromuskularnog blokatora kada se istovremeno koriste.

**Acetil - salicilna kiselina:** povećana tendencija krvarenja.

**Etanol (alkohol):** podizanje koncentracije etanola u plazmi.

**HMG Co-A reduktaza inhibitori („Statini“):** liječenje s inhibitorima HMG CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin ili lovastatin) kod pacijenata koji primaju verapamil trebalo bi početi s najmanjom mogućom dozom i titrirati prema gore. Ako je potrebno da se verapamil doda u terapiji kod pacijenata koji već uzimaju inhibitore reduktaze HMG CoA (npr. simvastatin, atorvastatin ili lovastatin), potrebno je razmotriti smanjenje doze statina i retitrirati prema serumskim koncentracijama holesterola.

Fluvastatin, pravastatin i rosuvastatin ne metabolizuju se putem CYP3A4 i manje je vjerovatno da imaju interakciju sa lijekom verapamil.

**Dabigatran**
Kada se oralni verapamil zajednički primjenjuje sa dabigatran eteksilatom (150 mg), P-gp supstrat, Cmax i PIK dabigatrana su povećane, ali magnituda ove promjene se razlikuje u zavisnosti od vremena između administracije i formulacija verapamila. Istovremena primjena verapamila 240 mg sa produženim oslobađanjem sa dabigatran eteksilatom rezultiralo je povećanjem izloženosti na dabigatran (povećanje Cmax za oko 90% i PIK za oko 70%).

Pažljiv klinički nadzor preporučuje se kada se verapamil daje u kombinaciji sa dabigatran eteksilatom i posebno pri pojavi krvarenja, naročito kod pacijenata koji imaju blago do umjereno oštećenje bubrega.

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

*Trudnoća*

Nema podataka ili je broj podataka ograničena za primjenu verapamil hidrohlorida kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (pogledati dio 5.3). Zbog toga što, animalne studije reprodukcije nisu uvijek predvidljive za ljudski odgovor, za vrijeme trudnoće (pogotovo u prvom trimestru) verapamil treba koristiti samo ako ljekar to smatra neophodnim.

Verapamil prelazi placentu, te je izmjeren u krvi pupčane vrpce.

*Dojenje*

Verapamil/njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko. Postoje ograničeni podaci kod ljudi za oralnu primjenu verapamila koji su pokazali da je relativna doza verapamila kod djeteta niska (0,1% do 1% doze majke) i da upotreba verapamila može biti kompatibilna s dojenjem.

Rizik za novorođenčad/dojenčad se ne može isključiti. Zbog potencijala da izazove ozbiljna neželjena dejstva kod dojenčeta, verapamil treba koristiti tokom dojenja, samo ako je to bitno za dobrobit majke.

**4.7 Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Zbog svog antihipertenzivnog efekta, zavisno od individualne osjetljivosti, sposobnost upravljanja vozilima i rad na mašinama može biti smanjena. To je posebno važno u početnim fazama liječenja, kada se doza povećava, kada se mijenja jedan lijek s drugim, takođe kada se konzumira alkohol.

Verapamil može povećati nivo alkohola u krvi i usporava njihovu eliminaciju. Dakle, efekti alkohola mogu biti povećani.

**4.8 Neželjena djelovanja**

Sljedeća neželjena djelovanja su zabilježena u kliničkim ispitivanjima, spontanim izvještajima nakon stavljanja lijeka u promet ili iz kliničkih ispitivanja faze IV, a dole su navedene prema sistemima organa.

Učestalost neželjenih djelovanja je definisana kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1.000 do < 1/100), rijetko (≥ 1/10.000 do <1/1.000), vrlo rijetko (> 1/10.000), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Najčešće prijavljena neželjena djelovanja su:

* glavobolja,
* vrtoglavica,
* gastrointestinalni poremećaji: mučnina, konstipacija i abdominalni bol,
* bradikardija,
* tahikardija,
* palpitacije,
* hipotenzija,
* crvenilo (vrućina),
* periferni edemi i
* umor.

Poremećaji imunološkog sistema

Nepoznato: preosjetljivost.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: Smanjena tolerancija glukoze, hiperkalijemija.

Psihijatrijski poremećaji

Rijetko: pospanost.

Nepoznato: nervoza.

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja, vrtoglavica.

Rijetko: parestezije, tremor.

Nepoznato: hipoestezija, periferna neuropatija, ekstrapiramidalni poremećaji, grčevi, paraliza (tetrapareza)1.

Poremećaji uva i labirinta

Rijetko: tinitus.

Nepoznato: Vrtoglavica.

Srčani poremećaji

Često: bradikardija.

Povremeno: palpitacije, tahikardija.

Nepoznato: AV blok I, II ili III stepena, sinusna bradikardija, sinus arest, srčani arest, bradiaritmija, zatajenje srca, asistolija.

Vaskularni poremećaji

Često: Hipotenzija, crvenilo.

Nepoznato: eritromelalgija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Nepoznato: Bronhospazam, dispnea.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: Mučnina, zatvor.

Povremeno: abdominalni bol.

Rijetko: povraćanje.

Nepoznato: abdominalna nelagoda, ileus, hiperplazija gingive, nadutost.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: hiperhidroza.

Nepoznato: angioedem, *Stivens-Džonsonov* sindrom, eritema multiforme, makulopapularni osip, alopecija, purpura, pruritus, fotosenzitivna reakcija, eritem, osip.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Nepoznato: Mišićna slabost, mialgija, artralgija.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Nepoznato: bubrežna insuficijencija.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Nepoznato: erektilna disfunkcija, ginekomastija, galaktoreja.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: Periferni edem.

Povremeno: zamor.

Pretrage

Nepoznato: Povećani hepatalni enzimi, povećanje vrijednosti prolaktina.

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Nepoznato: Povećan prag osjetljivosti\*

\*Bio je prijavljen kod pacijenta s pacemakerom dok je bio na liječenju sa verapamil hidrohloridom.

1Postoji jedan postmarketinški izvještaj paralize (tetrapareze) u vezi sa kombinovanim korištenjem verapamila i kolhicina. Ovo može biti uzrokovano prelazom kolhicina preko krvno-moždane barijere zbog CYP3A4 i P-gp inhibicije verapamilom (pogledati dio 4.5).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9 Predoziranje**

**Simptomi**

Hipotenzija, šok, gubitak svijesti, AV blok I i II stepena (često kao Wenckebach-ov fenomen, sa ili bez preskakanja), totalni AV blok s totalnom AV disocijacijom, preskakanja u ritmu, asistolija, sinus bradikardija, sinus arest, hiperglikemija, metabolička acidoza i akutni respiratorni distres sindrom. Fatalne pojave su se dogodile kao posljedica predoziranja.

**Liječenje**

Liječenje predoziranja zavisi od vrste i težine simptoma. Verapamil hidrohlorid ne može biti uklonjen hemodijalizom. Specifični antidot je kalcijum, npr. 10-20 ml u 10% rastvor kalcijum glukonata intravenozno (2,25 - 4,5 mmol), ponavlja se ako je potrebno, ili se daje kao kontinuirana infuzija kap po kap (npr. 5 mmol/sat). Ispiranje želuca, uzimanje uobičajenih mjera opreza, može biti prikladno. Uobičajene hitne mjere za akutni kardiovaskularni kolaps treba primjeniti, a zatim intenzivnu njegu.

Slično, u slučaju AV bloka II i III stepena treba sprovesti terapiju sa atropinom, isoprenalinom, orciprenalinom i po potrebi, pacemaker-om. Asistolija se može tretirati sa uobičajenim mjerama uključujući beta adrenergičnu stimulaciju (npr. Izoproterenol hidrohlorid).

Ako postoje bilo kakvi znaci slabosti miokarda treba primjeniti dopamin, dobutamin, kardioglikozide ili kalcijum glukonat (10-20 ml 10% rastvor).

U slučaju hipotenzije, nakon postavljanja pacijenta u adekvatnu poziciju, može se dati dopamin, dobutamin ili norepinefrin.

Zbog moguće usporene apsorpcije tableta sa produženim oslobađanjem, moguća je potreba za hospitalizacijom i posmatranje pacijenta do 48 časova.

Fatalne pojave su se dogodile kao posljedica predoziranja.

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmakoterapijska grupa:* selektivni blokatori kalcijumovih kanala sa direktnim dejstvom na srce

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC):* C08DA01

Verapamil hidrohlorid je bijeli ili praktično bijeli kristalni prah. Praktično nema mirisa i gorkog je okusa. Rastvorljiv je u vodi, slobodno rastvorljiv u hloroformu, slabo rastvorljiv u alkoholu i praktično nerastvoran u etru.

Hemijsko ime verapamil hidrohlorida je benzenacetonitril, α-[3-[{2-(3,4-dimetoksifenil) etil} metilaminol] propil]-3, 4-dimetoksi-α-(1-metiletil) hidrohlorid.

Ima molekulsku težinu 491,07, a molekulska formula je C27H38N204 • HCl.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Verapamil, kalcijum antagonist, inhibira transmembranski priliv kalcijumovih jona u srce i vaskularnih glatkih mišićnih ćelija. Potražnja miokarda za kiseonikom se smanjuje direktno kao rezultat efekta na energiju koja se troši za metaboličke procese ćelija miokarda i posredno zbog smanjenja opterećenja.

Zbog njegovog kalcijum antagonističkog uticaja na glatke mišiće koronarnih krvnih sudova, verapamil pospješuje prokrvljenost miokarda, čak i u post-stenotičnim područjima, te ublažava koronarne spazme.
Ove osobine doprinose anti-ishemijskoj i antianginalnoj efikasnosti verapamila u svim vrstama koronarne bolesti.

Verapamil Alkaloid retard tablete posjeduju značajan antiaritmijski efekat, posebno kod supraventrikularne aritmije. On odlaže impulse provođenje u AV čvoru. Zahvaljujući tome, sinusni ritam je obnovljen i/ili ritam komora je normaliziran, zavisno od vrste aritmije. Normalno, ne utiče na brzinu ili je samo minimalno smanjuje.

Antihipertenzivni efekat Verapamil Alkaloid retarda proizlazi iz smanjenja perifernog vaskularnog otpora, bez povećanje otkucaja srca kao refleksni odgovor. Još prvog dana liječenja, krvni pritisak pada, a održava se i tokom dugotrajne terapije.

**5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

Verapamil hidrohlorid je racemična smjesa koja se sastoji od jednakog udjela R-enantiomera i S-enantiomera. Verapamil se intenzivno metabolizira. Norverapamil je jedan od 12 metabolita identificiranih u urinu, ima 10 do 20% farmakoloških učinaka verapamila i čini 6% izlučenog lijeka. Koncentracije norverapamila i verapamila u plazmi u ravnotežnom stanju su slične. Stanje ravnoteže nakon višekratnog doziranja jednom dnevno postignuto je nakon tri do četiri dana.

*Apsorpcija*

Više od 90% verapamila se apsorbira brzo iz tankog crijeva nakon oralne primjene. Srednja sistemska raspoloživost nepromjenjene supstance nakon jedne doze verapamila sa trenutnim oslobađanjem (IR) je 22%, a 33% nakon jedne doze verapamila (SR) sa produženim oslobađanjem zbog značajnog metabolizma prvog prolaza kroz jetru. Biološka raspoloživost je oko 2 puta veća s ponavljanom primjenom.

Najviše vrijednosti verapamil hidrohlorida u plazmi postižu se jedan do dva časa nakon što je primjenjena formulacija sa neposrednim oslobađanjem i četiri do pet sati nakon SR administracije. Koncentracija norverapamila u plazmi se postiže otprilike jedan odnosno pet sati nakon IR odnosno SR administracije. Prisustvo hrane nema uticaja na bioraspoloživost verapamila.

*Raspodjela*

Verapamil je široko rasprostranjen u tkiva tijela, volumen distribucije kod zdravih ispitanika je u rasponu 1,8-6,8 l/kg. Verapamil hidrohlorid se u plazmi oko 90% veže za proteine​​.

*Biotransformacija*

Lijek se opsežno metabolizira. *In vitro* metaboličke studije ukazuju na to da se verapamil metaboliše putem P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. Kod zdravih muškaraca, oralno primjenjeni verapamil hidrohlorid prolazi opsežni metabolizam u jetri, sa 12 identifikovanih metabolita, većina samo u količinama tragova. Glavni metaboliti su identifikovani kao različite N i O-dealkilizovani proizvodi verapamila. Od tih metabolita, samo norverapamil je bio sa značajnijim farmakološkim efektom (oko 20% od matične supstance), što je bilo posmatrano u studiji sa psima.

*Eliminacija*

Nakon intravenske infuzije, verapamil se eliminiše bi-eksponencijalno, sa brzom ranom fazom distribucije (poluvrijeme oko četiri minuta) i sporijom terminalnom fazom eliminacije (poluživot 2-5 sata). Nakon oralne primjene, poluvrijeme eliminacije je od tri do sedam sati. Oko 50% doze se eliminira renalno u roku od 24 sata, 70% u roku od pet dana. Do 16% doze se izlučuje u stolici. Samo 3 do 4% izlučenog lijeka preko bubrega je eliminiran kao nepromijenjen lijek. Ukupni klirens verapamila je gotovo visok kao protok krvi jetre, oko 1 l/h/kg (raspon: 0,7-1,3 l/h/kg).

**Posebne populacije**

*Pedijatrijska populacija:*

Dostupne su ograničene informacije o farmakokinetici u pedijatrijskoj populaciji. Nakon intravenskog doziranja, srednje poluvrijeme verapamila bilo je 9,17 sati i srednji klirens bio je 30 l/h, dok je oko 70 l/h za odrasle sa 70 kg. Koncentracije ravnotežnog stanja plazme čine se da su nešto niže u pedijatrijskoj populaciji nakon oralnog doziranja u odnosu na one zabilježene kod odraslih.

*Starije osobe:*

Starenje može uticati na farmakokinetiku verapamila kada se primjenjuje hipertenzivnim pacijentima. Poluvrijeme eliminacije može se produžiti kod starijih osoba. Antihipertenzivni efekat verapamila nije bio povezan sa starenjem.

*Renalna insuficijencija*

Oštećenje bubrežne funkcije nema nikakvog uticaja na farmakokinetiku verapamil hidrohlorida, kao što je prikazano od strane komparativnih studija kod pacijenata sa terminalnom renalnom insuficijencijom i ispitanika sa zdravim bubrezima. Verapamil i norverapamil se ne uklanjaju značajno hemodijalizom.

*Hepatalna insuficijencija*

Poluvrijeme verapamila je produženo kod pacijenata sa oštećenjem jetre zbog nižeg oralnog klirensa, a većeg volumena raspodjele.

Verapamil hidrohlorid, primjenjen intravenski, pokazano je da se brzo metabolizira.

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Studije reprodukcije su izvedene kod zečeva i pacova sa oralnim dozama verapamila do 180 mg/m2/dan i 360 mg/m2/dan (u poređenju sa maksimalnom preporučenom oralnom dnevnom dozom od 300 mg/m2 kod ljudi) i otkrile su da nema dokaza teratogenosti. Kod pacova, međutim, doza slična kliničkoj dozi (360 mg/m2) je bila embriocidna i usporovala je fetalni rast i razvoj. Ovi efekti su se pojavili u prisustvu toksičnosti za majke (što se odražava smanjenom konzumacijom hrane i dobijanjem na težini ženke).Ova oralna doza takođe se pokazalo da uzrokuje hipotenziju kod pacova. Međutim, nema adekvatne i dobro kontrolisane studije kod trudnica.

Kardiovaskularni rezultati i difuzne hiperplazije gingive koje se javljaju tokom hronične toksičnosti verapamil hidrohlorida su uzeti u obzir u dijelu 4.8.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

*Tabletno jezgro*

Laktoza, monohidrat;

Celuloza, mikrokristalna;

Natrijum-alginat;

Hipromeloza;

Magnezijum-stearat;

*Film obloga*

Opadraj plavi.

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3 Rok trajanja**

Pet (5) godina.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.

**6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister. Svaki blister sadrži 10 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 20 tableta (2 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

* 1. **Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

 Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD – Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-6570/21 od 27.9.2022

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Septembar, 2022 g.