SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

VERAPAMIL ALKALOID

40 mg, obložena tableta

80 mg, obložena tableta

*verapamil*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna obložena tableta sadrži 40 mg verapamil-hidrohlorida.

Jedna obložena tableta sadrži 80 mg verapamil-hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

- laktoza, monohidrat 12,5 mg (40 mg tableta); 25,0 mg (80 mg tableta)

- saharoza 38,164 (40 mg tableta); 42,253 mg (80 mg tableta)

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

\* obložena tableta.

Žute, sjajne, bikonveksne obložene tablete.

**4. KLINIČKI PODACI**

* 1. **Terapijske indikacije**
* Simptomatska koronarna bolest:
* hronična stabilna angina pektoris (bol u grudima pri naporu),
* nestabilna angina pektoris (bol u grudima u mirovanju),
* vazospastična angina pektoris (Prinzmetalova angina),
* angina pektoris nakon miokardnog infarkta bez srčane slabosti gdje se ne primjenuje terapija beta-blokatorima;
* poremećaj provodnog sistema srca:
* paroksizmalna supraventrikularna tahikardija,
* atrijalna fibrilacija/flater sa brzim ventrikularnim odgovorom (osim kod WPW sindroma, Lown-Ganong-Levin-sindrom, pogledati dio 4.3) i
* hipertenzija.
	1. **Doziranje i način primjene**

Doziranje

Dozu verapamil hidrohlorida treba prilagoditi individualno u skladu s 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 se veća doza može koristiti u kratkom periodu.

**Odrasli i adolescenti iznad 50 kg:**

**Simptomatska koronarna bolest**

Preporučena dnevna doza je 120 mg do 480 mg podijeljeno u tri do četiri doze.

**Hipertenzije**

Preporučena dnevna doza je 120 mg do 360 mg podijeljena u tri doze.

**Poremećaj provodnog sistema srca**

Preporučena dnevna doza je 120 mg do 480 mg podijeljene u tri do četiri doze.

Verapamil treba koristiti za pacijente vjerovatno da bi se prikazao zadovoljavajući odgovor na niske doze (npr. kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili starijih pacijenata).

**Posebne populacije**

*Djeca (samo kod poremećaja srčanog ritma):*

Doziranje kod djece mlađe od 6 godina: Preporučena dnevna doza je 80-120 mg podijeljena u dvije ili tri doze.

Doziranje kod djece od 6-14 godina: Preporučena dnevna doza je 80-360 mg podijeljena u dvije do četiri doze.

*Oštećenje funkcije bubrega*

Verapamil hidrohlorid treba koristiti oprezno i uz pažljivo praćenje pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

*Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre, metabolizam lijeka je odgođen u većoj ili manjoj mjeri, zavisno od težine oštećenosti funkcije jetre, tako potencirajući i produžаvajući djelovanje verapamil hidrohlorida. Zbog toga, doziranje treba prilagoditi s posebnim oprezom kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre i na početku liječenja treba dati niske doze (pogledati dio 4.4).

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Tablete treba uzeti zajedno sa hranom ili neposredno nakon obroka, zajedno sa tekućinom.

Verapamil se ne smije uzimati sa sokom od grejpfruta (pogledati dio 4.5).

Ovaj lijek ne treba primjenjivati kod pacijenata sa anginom pektoris u prvih sedam dana od pojave miokardnog infarkta.

* 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).
* Istovremena primjena intravenskih ß-adrenergičkih blokatora **(osim u odjeljenjima intenzivne njege)**.
* Atrijalna fibrilacija i/ili flatersa 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.
* Kombinacije sa ivabradinom.

**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 čvorova 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 čvorova 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).

**Antiaritmici, beta blokatori i anestetici**

Antiaritmici (flekainid i dizopiramid), beta blokatori (metoprolol i propranolol) i anestetici mogu uzajamno reagovati tokom istovremene primjene sa verapamilom, potencirajući kardiovaskularne efekte (povećana mogućnost pojave AV bloka, izraženo smanjenje srčanog rada, indukcija srčane slabosti, izražena hipotenzija).

Kod jednog pacijenta sa istovremenom primjenom timolola, kapi za oči (beta blokator) i verapamila zabilježena je pojava asimptomatske bradikardije (36 udara/minuti) sa pojavom migratornih centara stimuliranja srčane funkcije.

**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.

**Hipotenzija**
Ako se javi smanjenje krvnog pritiska ispod normalnih vrijednosti (sistolni krvni pritisak ispod 90 mmHg), neophodno je pažljivo posmatranje pacijenta.

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

**Poremećaji neuromuskularne transmisije**

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

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 s 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 s teško oštećenom funkcijom jetre (pogledati takođe dio 4.2).

Verapamil Alkaloid sadrži laktozu, monohidrat i saharozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze i fruktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

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

*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 s induktorima CYP3A4 uzrokuje smanjenje plazmatskog nivoa verapamil hidrohlorida, dakle pacijente treba pratiti za interakcije lijekova.

Sljedeća tabela sadrži popis potencijalnih interakcija lijekova sa lijekom verapamil:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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 | Slijedi dodatna informacija |
| Hinidin | oralni klirens hinidina (~35%) | Hipotenzija. Edem pluća se može javiti kod pacijenata sa hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom. |
| **Antiastmatici** |
| Teofilin | oralni i sistemski klirens oko ~20%  | Smanjenje klirensa je smanjeno kod pušača (~11%) |
| **Antikonvulzivi/antiepileptici** |
| Karbamazepin  | ↑ karbamazepin PIK (~46%) kod djelimično refraktornih pacijenata s 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 giht**  |
| Kolhicin | moguće ↑ koncentracije kolhicina u plazmi↑ kolhicin PIK (~2 puta)↑ 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 (89%) i Cmax (61%) sa oralnom primjenom verapamila  | Kod pacijenata s 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 blokeri** |
| 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 s anginom |
| **Kardioglikozidi** |
| Digitoksin | DOWNWARDS ARROW (8595)digitoksin ukupni klirens (~27%) i ekstrarenalni klirens (~29%) |   |
| Digoksin | Zdrave osobe: ↑ Cmax oko ~44% do ~53%↑ Css oko ~44% i ↑ PIK oko ~50% |   |
| **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. |
| **Imunosupresivi** |
| Ciklosporin | ↑ ciklosporin PIK, Css, Cmax oko ~45% |   |
| Everolimus | Everolimus: ↑ PIK (~3,5-puta) i ↑ Cmax (~2,3-puta) Verapamil: ↑ Cmax (~2,3-puta)  | Određivanje koncentracije i prilagođavanje doze everolimusa može biti potrebno. |
| Sirolimus | Sirolimus ↑ PIK (~2,2-puta); S-verapamil ↑ 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%) | Dodatna informacija u nastavku teksta |
| Lovastatin | moguće ↑ nivo lovastatina↑ verapamil 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   | PIK (do 70 %) i (Cmax do 90 %) za dabigatran ↑  | moguće je povećati rizik za krvarenje kod istovremene primjene oralnog verapamila, dozu dabigatrana treba smanjiti |
| 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 renalni klirens.Zbog toga, sok od grejpfruta ne treba uzimati zajedno sa lijekom verapamil. |
| Kantarion  | DOWNWARDS ARROW (8595)R- (~78%) i S- (~80%) verapamil PIK s odgovarjućim smanjenjem u Cmax |   |

  |  |

**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 u 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 (sličnih na kurare i depolarizaciju). Može biti potrebno da se smanji doza verapamil hidrohlorida i/ili doza neuromuskularnog blokatora kada se istovremeno koriste.

**Aspirin:** 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.

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

**Antiaritmici (flekainid i dizopiramid), beta blokatori (metoprolol i propranolol) i inhalacioni anestetici:**

uzajamno potenciranje kardiovaskularnih efekata (povećana mogućnost pojave AV bloka, izraženo smanjenje srčanog rada, indukcija srčane slabosti, izražena hipotenzija).

Intravenske beta blokatore ne treba primjenjivati tokom intravenske primjene verapamila (osim u odjeljenjima intenzivne njege; pogledati dio 4.3). Istovremena primjena intravenskog verapamila i antiadrenergičkih lijekova može dovesti do prekomjernog smanjenja krvnog pritiska. Ovo je od osobite važnosti za pojavu neželjenih reakcija kod pacijenata s anamnezom kardiovaskularnih oboljenja kao što su teška kardiomiopatija, kongestivna srčana slabost ili nedavni mikardni infarkt, jer istovremena intravenska primjena beta blokatora ili dizopiramida sa intravenskim lijekom verapamil izaziva supresiju miokardne kontraktilnosti i atrioventrikularne provodljivosti (pogledati dio 4.8).

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

*Trudnoća*

Verapamil prelazi placentarnu barijeru. Koncentracija u plazmi iz umbilikalne vene je 20-90% od koncentracije u majčinoj krvi. Nema odgovarajućih podataka za primjenu verapamil hidrohlorida kod trudnica. Podaci ograničenog broja liječenih žena oralnim lijekom verapamil ne ukazuju na teratogeno dejstvo.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost (pogledati dio 5.3).

Verapamil ne bi trebalo primjenjivati u toku prvog i drugog trimestra trudnoće.

Primjena u toku trećeg trimestra trudnoće je dozvoljena u izuzetnim slučajevima, nakon pažljive procjene rizika za majku i djete.

*Dojenje*

Verapamil se izlučuje u majčino mlijeko (koncentracija u majčinom mlijeku je 23% od koncentracije u plazmi krvi majke). 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 djelovanja 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 njegovu eliminaciju. Dakle, efekti alkohola mogu biti pretjerani.

**4.8 Neželjena djelovanja**

Neželjena djelovanja su spontano prijavljivane tokom post-marketinške primjene oralnog verapamila.

Neželjena djelovanja koja su prijavljena u nastavku su kategorizirani prema MedDRA konvencije učestalosti i prema organskim sistemima. Učestalost neželjenih dejstava je definisana kao: vrlo često (≥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 ili ošamućenost,
* gastrointestinalni poremećaji: mučnina, konstipacija i abdominalna bol,
* bradikardija,
* tahikardija,
* palpitacije,
* hipotenzija,
* crvenilo (vrućina)
* periferni edemi i
* zamor.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznato: hipersenzitivnost.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Povremeno: smanjena tolerancija glukoze.

Nepoznato: hiperkalemija.

Psihijatrijski poremećaji

Često: nervoza.

Rijetko: somnolencija.

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja, vrtoglavica ili ošamućenost, neuropatija.

Rijetko:parestezije, tremor.

Nepoznato: paraliza (tetrapareza)1, ekstrapiramidalni simptomi, grčevi.

Poremećaji uva i labirinta

Rijetko: tinitus.

Nepoznato:vrtoglavica (vertigo)*.*

Srčani poremećaji

Često: bradikardija, razvoj zatajenja srca ili pogoršanje već postojećeg zatajenja srca, pretjeran pad krvnog pritiska i/ili poremećaji ortostatske regulacije.

Povremeno: palpitacije, tahikardija.

Nepoznato: AV blok I, II ili III stepena, zatajenja srca,sinus arest, sinusna bradikardija asistolijom.

Vaskularni poremećaji

Često:hipotenzija, crvenilo.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno: bronhospazam, dispnea.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: mučnina, zatvor.

Povremeno: abdominalni bol.

Rijetko: povraćanje.

Nepoznato: ileus, hiperplazija gingive, abdominalna nelagoda.

Hepatobilijarni poremećaji

Povremeno: vjerovatno alergijski izazvan hepatitis s reverzibilnim promjenama u nivoima jetrinih enzima.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: eritromegalija.

Rijetko:hiperhidroza.

Vrlo rijetko: fotodermatitis.

Nepoznato: angioedem, *Stivens‒Džonsonov* sindrom, eritema multiforme, makulopapularni osip, alopecija, pruritus, urtikarija, purpura.

Poremećaji renalnog i urinarnog sistema

Nepoznato: insuficijencija bubrega.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Rijetko: artralgija, bolovi u mišićima, mišićna slabost.

Vrlo rijetko: pogoršanje miastenije gravis, Lambert-Itnovog sindroma i progresivna Dišenova mišićna distrofija.

Nepoznato: mišićna slabost, mijalgija, artralgija.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Nepoznato: erektilna disfunkcija, ginekomastija, galaktoreja.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: periferni edem.

Povremeno: zamor.

Pretrage

Povećani enzimi jetre, povećanje vrijednosti prolaktina.

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

**Napomena**
Kod pacijenata sa srčanim elektrostimulatorom može da se poveća ritam, i prag osjetljivosti s verapamil hidrohloridom ne treba isključiti.

Kod pacijenata sa teškom kardiomiopatijom, kongestivnom srčanom slabosti ili nedavnim miokardnim infarktom, mogu nastati ozbiljna neželjena djelovanja pri istovremenoj intravenskoj primjeni intravenskih beta blokatora ili dizopiramida sa intravenskim lijekom verapamil zbog njihovog kardiodepresivnog efekta.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja 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 djelovanja 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 djelovanja 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 predoziranja uključuju hipotenziju, bradikardiju pa se do pojave AV bloka od visokog stepena i sinus arest, hiperglikemija, stupor, metaboličku acidoza i akutni respiratorni distres sindrom. Fatalne pojave su se dogodile kao posljedica predoziranja.

Treba preduzeti uobičajene mjere intenzivne njege. Fatalne pojave su se dogodile kao posljedica predoziranja. Verapamil hidrohlorid ne može biti uklonjen hemodijalizom.

Specifični antidot je kalcijum, npr. 10 ml do 20 ml u 10% rastvor kalcijum glukonata intravenozno (2,25 mmol do 4,5 mmol), ponavlja se ako je potrebno, ili se daje kao kontinuirana infuzija kap po kap (npr. 5 mmol/sat). Sljedeće mjere mogu biti potrebne isto tako:

U slučaju AV bloka II i III stepena, sinus bradikardije, asistolije: atropin, izoprenalin, orciprenalin ili pejsmejker. Asistolija se može tretirati sa uobičajenim mjerama uključujući beta adrenergičnu stimulaciju (npr. izoproterenol hidrohlorid).

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

U slučaju hipotenzije: dopamin, dobutamin, norepinefrin.

Ako postoje bilo kakvi znaci nastavljanja slabosti miokarda: dopamin, dobutamin, ako je potrebno ponavljati injekcije kalcijuma, a možda i drugih lijekova koji povećavaju srčanu kontraktilnost u kombinaciji s izoprenalinom.

**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 inhibira transmembranski priliv kalcijumovih jona u srce i vaskularnih glatkih mišićnih ćelija. Potrošnja kiseonika miokarda spuštena je direktno kao rezultat uticaja na potrošnju energije potrebne u metaboličkim procesima ćelija miokarda i indirektno zbog smanjenja naknadnog opterećenja srca (*afterload*).

Zbog uticaja na glatke mišiće koronarnih krvnih sudova, verapamil pospješuje prokrvljenost miokarda, čak i u poststenotičnim područjima, te ublažava koronarne spazme.

Ova svojstva doprinose antiishemijskoj i antianginalnoj efikasnosti verapamila u svim vrstama koronarne bolesti.

Verapamil posjeduje značajan antiaritmijski efekat, posebno kod supraventrikularne aritmije. On odgađa impulse provođenja u AV čvoru. Zahvaljujući tome, sinusni ritam je obnovljen i/ili ritam komora je normalizovan, zavisno od vrste aritmije. Normalno, ne utiče na brzinu ili je samo minimalno smanjuje.

Antihipertenzivni efekat verapamila proizlazi iz smanjenja perifernog vaskularnog otpora, bez povećanja 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 racemska mješavina od jednake porcije R-enantiomera i S-enantiomera. Verapamil se metaboliše ekstenzivno. Nor-verapamil je jedan od 12 metabolita identifikovanih u urinu, posjeduje 10 do 20% farmakološke aktivnosti verapamila i iznosi 6% ekskretiranog lijeka. Koncentracije u *steady-state* stanje u plazmi je slična za norverapamil i verapamil. *Steady-state* nakon višekratnog doziranja jednom dnevno postiže se za tri do četiri sata.

*Apsorpcija*

Više od 90% od 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 primjena formulacije sa trenutnim 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.

Vrijednosti poluživota su između tri i sedam sati mjerene za eliminaciju nepromijenjene supstance iz plazme nakon jednokratne intravenske i oralne primjene lijeka.

*Raspodjela*

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

*Metabolizam*

Verapamil je gotovo u cijelosti metabolizovan. *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 identifikovana metabolita, većina samo u količinama tragova. Glavni metaboliti su identifikovani kao različite N i O-dealkilizovane proizvode verapamila. Od tih metabolita, samo norverapamil je bio značajnijeg farmakološkog efekta (oko 20% od matične supstance), što je bilo promatrano u studiji sa psima. Kod koronarne bolesti srca i hipertenzije, nije nađena korelacija između terapeutskog efekta i koncentracije u plazmi, definitivno korelacija sa vrijednostima u plazmi je određena samo za uticaj na PR interval. Krivulja koncentracija verapamila u plazmi je dugotrajna nakon primjene formulacija s produženim oslobađanjem, a takođe je ravnija i homogenija nego kod formulacije sa neposrednim oslobađanjem.

*Eliminacija*

Nakon intravenske infuzije, verapamil se eliminiše bi-eksponencijalno, sa brzom ranom fazom distribucije (poluživot oko četiri minuta) i sporijom terminalnom fazom eliminacije (poluživot 2-5 sata). Nakon oralne primjene, poluživot eliminacije je od tri do sedam sati. U roku od 24 sata 50% i u roku od pet dana 70% od primijenjene doze izlučuje se u urinu. Do 16% izlučuje se u stolici. Samo 3 do 4% izlučenog lijeka preko bubrega je eliminisano kao nepromjenjen 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 doziranje, 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, intravenozno, 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 1,5 (15 mg/kg/dan) i 6 (60 mg/kg/dan) puta većim od humane oralne dnevne doze i nisu dale dokaze za teratogenost. Kod pacova, međutim, ove visoke humane doze su bile embriocidne i usporavale su fetalni rast i razvoj, vjerojatno zbog negativnih efekata majke koji se odražavaju u smanjenoj težini potomaka. Takođe se pokazalo da ova oralna doza 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:*

magnezijum-stearat;

laktoza, monohidrat;

skrob, kukuruzni;

natrijum-skrobglikolat;

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

celuloza, mikrokristalna;

hidroksipropilceluloza;

talk.

*Film obloga:*

saharoza;

titan-dioksid;

povidon;

makrogol 6000;

akacija;

talk;

boja kinolin-žuta (E104);

opaglos bijeli 6000.

**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 15 obloženih tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 obloženih 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 br.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**

VEREPAMIL ALKALOID, obložena tableta, 30x40 mg: 04-07.3-2-6572/21 od 27.09.2022

VEREPAMIL ALKALOID, obložena tableta, 30x80 mg: 04-07.3-2-6573/21 od 27.09.2022

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Septembar, 2022 g.