

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Изоптин SR 120 mg таблетки с удължено освобождаване

Isoptin SR 120 mg prolonged release tablets

Изоптин SR 240 mg таблетки с удължено освобождаване

Isoptin SR 240 mg prolonged release tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Isoptin SR съдържа съответно 120 mg или 240 mg верапамил хидрохлорид (*Verapamil hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка с удължено освобождаване.

Таблетките Isoptin SR 120 mg са кръгли, двойно изпъкнали и бели на цвят.

Таблетките Isoptin SR 240 mg са продълговати и светло зелени на цвят, с делителна черта от двете страни и лого "Knoll" от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Isoptin SR е показан за лечение на лека до умерена хипертония и коронарна болест на сърцето, напр. профилактика на миокардна исхемия, ангина пекторис.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

*Хипертония:* Дозата при възрастни е 240 mg сутрин. При необходимост, след една седмица тази доза може да бъде повишена на 240 mg сутрин и 240 mg вечер, с интервал от 12 часа между двата приема.

При пациенти в напреднала възраст, начална доза е 120 mg сутрин, с последващо повишаване на дозата със 120 mg през интервал от 1 седмица, в зависимост от отговора на пациента.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-1825-6, SA. 03.08</u>
Одобрено: <u>12 / 11.03.08</u>



*Ангина пекторис:* Обичайната доза е 120-240 mg два пъти дневно, в зависимост от отговора на пациента. Препоръчва се започване на лечението с по-ниски дози, последвано от постепенно повишаване (титриране) на дозата.

Верапамил не трябва да се приема заедно със сок от грейпфрут (вж. точка 4.5, Взаимодействия).

#### 4.3 Противопоказания

Isoptin SR не трябва да се прилага в случай на:

- свръхчувствителност към активното вещество (верапамил хидрохлорид) или някое от помощните вещества
- кардиогенен шок (кардиоваскуларен колапс)
- остър инфаркт на миокарда, усложнен с брадикардия, изявена хипотония и левостранна сърдечна недостатъчност
- тежки проводни нарушения (AV-блок втора и трета степен, синоатриален блок)
- синдром на болния синусов възел

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При лечение на хипертония е необходимо редовно проследяване кръвното налягане на пациента. Необходимо е повишено внимание при пациенти с AV-блок I степен, брадикардия < 50 удара/минута, систолно налягане < 90 mmHg, предсърдно мъждене/трептене и съпътстващ WPW-синдром (поради риск от провокиране на камерна тахикардия) или декомпенсирана сърдечна недостатъчност (преди започване на лечението с Isoptin SR, сърдечната недостатъчност на пациента трябва да бъде съответно лекувана).

#### Колхицин:

В постмаркетинговия период е докладван един случай на парализа (квадрипареза), свързана с комбинираната употреба на верапамил и колхицин. Това вероятно се дължи на преминаването на колхицин през кръвно-мозъчната бариера, в резултат на инхибирането на CYP3A4 и P-gp от верапамил. Не се препоръчва едновременното приложение на верапамил и колхицин (вжл точка 4.5, Лекарствени взаимодействия).



#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболитните *in vitro* проучвания показват, че верапамил хидрохлорид се метаболизира от цитохром P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. Установено е, че верапамил е инхибитор на ензимите от групата на CYP3A4 и P-гликопротеин (P-gp). Докладвани са значими взаимодействия с инхибитори на CYP3A4, водещи до повишаване на плазмените нива на верапамил хидрохлорид, за разлика от индукторите на CYP3A4, които водят до понижаване на плазмените нива на верапамил хидрохлорид. Това налага проследяване на пациентите за появата на лекарствени взаимодействия.

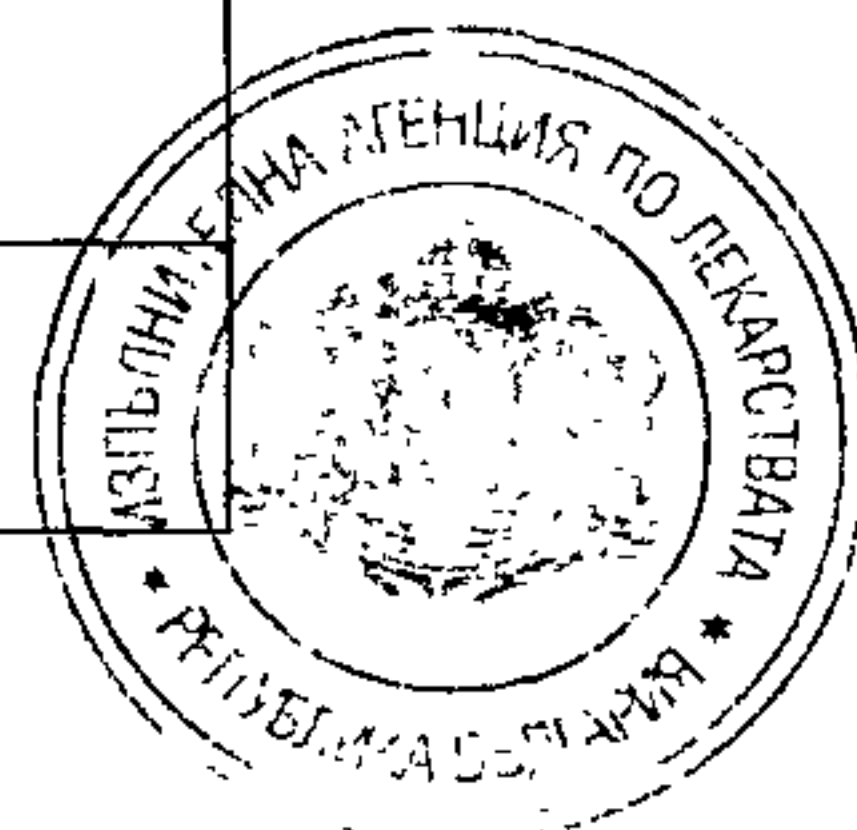
На таблицата по-долу са представени потенциалните лекарствени взаимодействия с верапамил:

#### Потенциални лекарствени взаимодействия, свързани с верапамил

Съпътстващ лекарствен продукт	<u>Потенциален ефект върху верапамил или върху съпътстващия лекарствен продукт</u>	Коментар
<b>Алфа-блокери</b>		
Празозин	↑ Стах (~40%) на празозин, без ефект върху неговия полуживот	Следва допълнителна информация
Теразозин	↑ AUC (~24%) и Стах (~25%) на теразозин	
<b>Антиаритмици</b>		
Флекаинид	Минимален ефект върху плазмения клирънс на флекаинид (<~10%); без ефект върху плазмения клирънс на верапамил	Следва допълнителна информация
Хинидин	↓ ентерален клирънс на хинидин (~35%)	
<b>Антиастматични средства</b>		
Теофилин	↓ ентерален и системен клирънс с ~20%	Понижението на клирънса е било по-слабо при пушачи (~11%)
<b>Антиконвулсанти</b>		
Карбамазепин	↑ AUC (~46%) на карбамазепин при пациенти с рефрактерна парциална епилепсия	Следва допълнителна информация



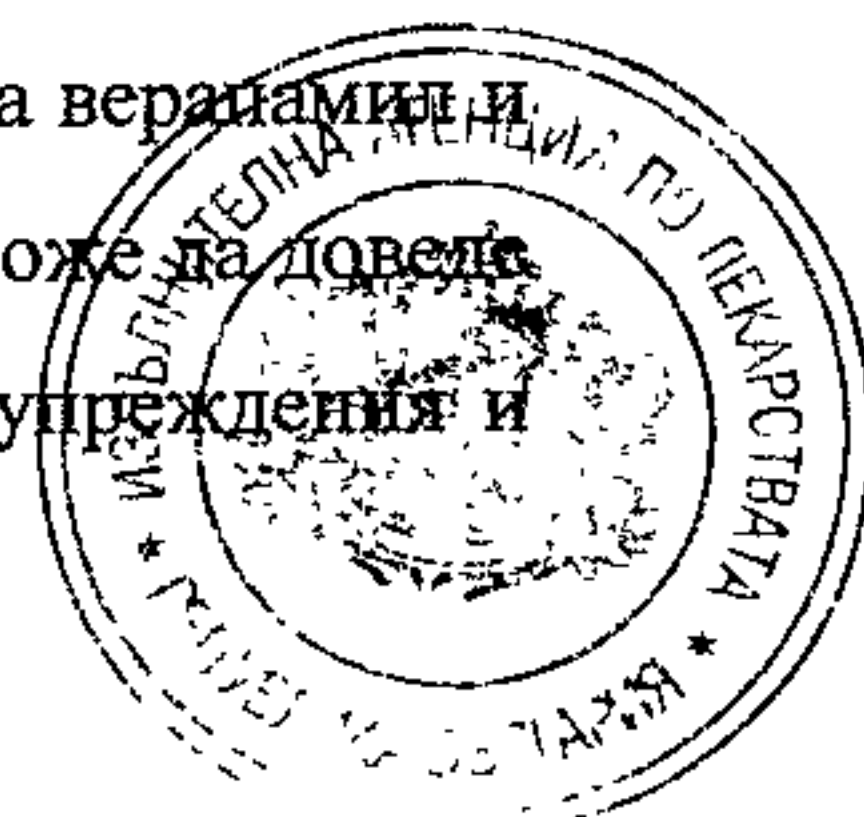
<b>Антидепресанти</b>		
Имипрамин	↑ AUC (~15%) на имипрамин	Няма ефект върху нивото на активния метаболит-дезипрамин
<b>Антидиабетни</b>		
Глибурид	↑ C <sub>max</sub> (~28%) и AUC (~26%) на глибурид	
<b>Антиподагрозни средства</b>		
Колхицин	Възможно ↑ нивата на колхицин	Следва допълнителна информация
<b>Антиинфекциозни</b>		
Еритромицин	Възможно ↑ нивата на верапамил	
Рифампицин	↓ AUC (~97%), C <sub>max</sub> (~94%) и пероралната бионаличност (~92%) на верапамил	Следва допълнителна информация
Телитромицин	Възможно ↑ нивата на верапамил	
<b>Антинеопластични средства</b>		
Доксорубицин	↑ AUC (89%) и C <sub>max</sub> (61%) на доксорубицин при перорално приложение на верапамил	При пациенти с дребноклетъчен карцином на белия дроб
	Няма значима промяна в РК на доксорубицин при итравенозно приложение на верапамил	При пациенти с напреднали неоплазми
<b>Барбитурати</b>		
Фенобарбитал	↑ (~5-кратно) ентералния клирънс на верапамил	
<b>Бензодиазепини и други анксиолитици</b>		
Буспирон	~3,4-кратно ↑ AUC, C <sub>max</sub> на буспирон	
Мидазолам	↑ AUC (~3-кратно) и C <sub>max</sub> (~2-кратно) на мидазолам	
<b>Бета-блокери</b>		
Метопролол	↑ AUC (~32,5%) и C <sub>max</sub> (~41%) на метопролол при пациенти с ангина	Следва допълнителна информация
Пропранолол	↑ AUC (~65%) и C <sub>max</sub> (~94%) на пропранолол при пациенти с ангина	
<b>Сърдечни гликозиди</b>		
Дигитоксин	↓ общия телесен клирънс (~27%) и екстрареналния клирънс (~29%) на дигитоксин	
Дигоксин	При здрави лица: ↑ C <sub>max</sub> с около ~45-53% ↑ C <sub>ss</sub> с около ~42% и ↑	



	AUC с около ~52%	
<b>H2- рецепторни антагонисти</b>		
Циметидин	↑ AUC на R- (~25%) и S- (~40%) верапамил със съответно ↓ клирънс на R-и S-верапамил	
<b>Имунологични</b>		
Циклоспорин	↑ AUC, C <sub>ss</sub> , C <sub>max</sub> с около ~45% на циклоспорин	
Сиролимус	Възможно ↑ нивата на сиролимус	
Такролимус	Възможно ↑ нивата на такролимус	
<b>Липидо-понижаващи средства</b>		
Аторвастатин	Възможно ↑ нивата на аторвастатин	Следва допълнителна информация
Ловастатин	Възможно ↑ нивата на ловастатин	
Симвастатин	↑ AUC (~2,6-кратно), C <sub>max</sub> (~4,6-кратно) на симвастатин	
<b>Антагонисти на серотониновите рецептори</b>		
Амлотриптан	↑ AUC (~20%) на алмотриптан ↑ C <sub>max</sub> (~24%)	
<b>Урикозурични средства</b>		
Сулфинпразон	(~3-кратно) ↑ ентералния клирънс на верапамил, ↓ бионаличност (~60%)	Следва допълнителна информация
<b>Други</b>		
Сок от грейпфрут	↑ AUC на R- (~49%) и S- (~37%) верапамил и ↑ C <sub>max</sub> на R- (~75%) и S- (~51%) верапамил	Времето на полуелиминиране и бъбречният клирънс не са засегнати
Жълт кантарион	↓ AUC на R- (~78%) и S- (~80%) верапамил със съответстващи понижения в C <sub>max</sub>	

**Други лекарствени взаимодействия и допълнителна информация относно лекарствени взаимодействия**

**Колхицин:** Колхицинът е субстрат както на CYP3A, така и на изхвърлящата помпа P-гр. Верапамил е инхибитор на CYP3A и P-гр. При едновременното приложение на верапамил и колхицин, потенциалното инхибиране на P-гр и/или на CYP3A от верапамил може да доведе до повишаване концентрациите на колхицин (вж точка 4.4, Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



**Антиаритмици, бета-блокери:** взаимно потенциране на сърдечно-съдовите ефекти (повисока степен на AV-блок, по-високостепенно понижение на сърдечната честота, индуциране на сърдечна недостатъчност и потенциране на хипотонията).

**Антихипертензивни средства, диуретици, вазодилататори:** потенциране на хипотензивния ефект.

**Празозин, теразозин:** адитивен хипотензивен ефект.

**Противовирусни средства срещу HIV:** вследствие на метаболитния инхибиторен потенциал на някои от противовирусните средства срещу HIV, например ритонавир, плазмените концентрации на верапамил могат да се повишат. Необходимо е повишено внимание или намаляване дозата на верапамил.

**Хинидин:** хипотония. При пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия може да настъпи белодробен оток.

**Карбамазепин:** повишени нива на карбамазепин. Това може да доведе до появата на карбамазепинови странични ефекти като диплопия, главоболие, атаксия или замаяност.

**Литий:** повишена невротоксичност на лития.

**Рифампин:** може да се наблюдава отслабване на ефекта по отношение на понижаването на кръвното налягане.

**Сулфинпиразон:** може да се наблюдава отслабване на ефекта по отношение на понижаването на кръвното налягане.

**Невромускулни блокери:** ефектът на невромускулните блокери може да бъде потенциран.

**Аспирин:** повишена склонност към кървене.

**Етанол (алкохол):** верапамил повишава плазмените нива на етанола.



**HMG-CoA редуктазни инхибитори (“статици”):** лечението с HMG-CoA редуктазни инхибитори (например, симвастатин; ловастатин) при пациент, който приема верапамил, трябва да започне с възможно най-ниската доза, която след това постепенно да се повишава. Ако при пациенти, които вече приемат някакъв HMG CoA редуктазен инхибитор (например, симвастатин; ловастатин), трябва да се добави верапамил, е необходимо обмисляне на възможността за понижаване дозата на статина и последващо ново титриране според серумните концентрации на холестерола.

Няма преки *in vivo* клинични данни за взаимодействие между аторвастатин и верапамил. Въпреки това, верапамил има силен потенциал за значимо влияние върху фармакокинетиката на аторвастатина, подобно на това при симвастатин и ловастатин. Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на аторвастатин и верапамил.

Флувастатин, правастатин и росувастатин не се метаболизират от CYP3A4 и е по-малко вероятно да взаимодействат с верапамил.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

По време на бременност (особено през първия триместър на бременността) и кърмене, Isortin SR трябва да се прилага само в случаите на абсолютна необходимост (жизнена важност за майката), преценена от лекаря.

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

В зависимост от индивидуалната чувствителност, способността на пациента за шофиране или работа с машини може да бъде нарушена. Това важи особено в началото на лечението, при преминаването от един към друг лекарствен продукт, както и при консумирането на алкохол.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

По-долу е представена честотата и системно-органната класификация на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции. Оценката на честотата е направена както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



### Сърдечно-съдови нарушения

При прилагането на високи дози или при наличието на предхождащо увреждане, някои от сърдечно-съдовите ефекти на верапамил може да бъдат по-силно изразени, в сравнение с желаните му терапевтични ефекти: брадикардни аритмии (AV-блок I до III степен или брадиаритмия при предсърдно мъждене, синусова брадикардия или синусов арест с асистолия), тахикардия, сърцебиене, хипотония и намаляване силата на контрактилитета (влошаване на сърдечната недостатъчност).

### Стомашно-чревни и чернодробни нарушения

Често се съобщава за запек. Докладвани са редки случаи на гадене, илеус и коремна болка/дискомфорт. В редки случаи при продължително лечение може да настъпи хиперплазия на венците, която е напълно обратима след преустановяване приема на лекарството. Съобщавани са и случаи на обратимо повишаване на трансаминазите и/или на алкалната фосфатаза, което вероятно е признак за алергичен хепатит.

### Нарушения на нервната система

Съобщавани са редки случаи на световъртеж, замаяност, главоболие, умора, тремор и нервност.

### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

В много редки случаи може да се наблюдава миалгия или артралгия.

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Съобщавани са единични случаи на алергични реакции (екзантем, пруритус, уртикария, еритем, пурпура, едем на Квинке и синдром на Стивънс-Джонсън. В редки случаи може да настъпи периферен оток, зачервяване, еритромелалгия и парестезии.

### Нарушения на ендокринната система

В много редки случаи при пациенти в напреднала възраст е наблюдавана гинекомастия, която е напълно обратима след преустановяване на лечението. Съобщавани са случаи на повишаване нивата на пролактина и в отделни случаи галакторея. Рядко са докладвани и случаи на импотентност.





## 4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране включват хипотония, шок, загуба на съзнание, AV-блок I и II степен (често под формата на феномена на Wenckebach със или без заместителен ритъм), пълен AV-блок с пълна AV-дисоциация, заместителен ритъм, асистолия, синусова брадикардия, синусов арест.

Лечението при предозиране зависи от тежестта на симптомите. Верапамил хидрохлорид не се отстранява чрез хемодиализа. Калцият е специфичен антидот, например 10-20 ml под формата на 10%-ен разтвор на калциев глюконат, приложен интравенозно (2,25 – 4,5 mmol), а в случай на необходимост чрез повторно инжектиране или непрекъснатата капкова инфузия (например 5 mmol/час). Като обичайна предпазна мярка може да се направи и стомашна промивка. Необходимо е предприемането на обичайните спешни мерки при остър кардиогенен шок, последвани от интензивни грижи.

В случай на AV-блок II или III степен трябва да се има предвид приложението на атропин, изопреналин, орципреналин или поставянето на пейсмейкър.

При признаци на миокардна недостатъчност трябва да се приложи допамин, добутамин, сърдечни гликозиди или калциев глюконат (10-20 ml – 10% разтвор).

В случай на хипотония, след поставянето на пациента в подходящо положение, може да бъдат приложени допамин, добутамин или норадреналин.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: блокер на калциевите канали, АТС код: C08DA 01

Калциевият антагонист верапамил инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в мускулните клетки на сърцето и съдовите гладкомускулни клетки. Антихипертензивният ефект на Isortin SR се дължи на понижаване на периферното съдово съпротивление, без рефлексно повишаване на сърдечната честота. Още от първия ден на лечението, артериалното налягане се понижава, като този ефект се запазва и при продължително лечение.



Isoptin SR е подходящ за лечение на всички видове хипертония: като самостоятелно лечение (монотерапия) при лека до умерена хипертония и в комбинация с други антихипертензивни средства (особено с диуретици и АСЕ-инхибитори, съгласно съвременните препоръки) при по-тежки видове хипертония.

Благодарение на своя калциево-антагонистичен ефект върху гладкомускулните клетки на коронарните артерии, Isoptin SR повишава притока на кръв към миокарда, дори в постстенотичните области и облекчава коронарния спазъм.

Нуждата на миокарда от кислород се понижава пряко в резултат на ефекта върху консумиращите енергия метаболитни процеси в клетките на миокарда, както и непряко поради намаляване на следнатоварването.

Isoptin SR притежава допълнителен антиаритмичен ефект, особено в случаите на надкамерни аритмии. Той забавя провеждането на импулсите в AV-възела. В резултат на това, синусовият ритъм се възстановява и/или се нормализира камерната честота, в зависимост от вида на аритмията.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Абсорбцията на верапамил в Isoptin SR е доста по-бавна в сравнение с тази при конвенционалните форми, като максимални плазмени нива се достигат 5 часа след приема. Кривата на плазмените концентрации спрямо времето (AUC) също е доста по-плоска и удължена (разтеглена). Въпреки това, бионаличността при формите със забавено освобождаване и конвенционалните форми е подобна.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неприложимо.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Микрокристална целулоза

Натриев алгинат



Повидон  
Магнезиев стеарат  
Хипромелоза  
Макрогол 400  
Макрогол 6000  
Талк  
Титанов диоксид (E171).  
Хинолиново жълто и индиготин алуминиев лак  
(хинолиново жълто E104, индиго кармин E132)  
Планински гликолов восък.

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

Isortin SR 120 mg - 4 години.

Isortin SR 240 mg - 3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Не се изискват.

## **6.5 Данни за опаковката**

Isortin SR 120 mg се предлага в PVC/PVDC блистери, поставени в картонена кутия. Всяка опаковки съдържа 20 или 50 таблетки.

Isortin SR 240 mg се предлага в PVC/PVDC блистери, поставени в картонена кутия. Всяка опаковка съдържа 20, 30 или 50 таблетки

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Abbott GmbH&Co KG - Germany.

Max-Planck-Ring 2, 65205

Wiesbaden



Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Isoptin SR 120 mg № 20030013 от 13.01.2003г.

Isoptin SR 240 mg №20030014 от 13.01.2003г

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

13 януари 2003г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2007

