

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Изоптин 40 mg филмирани таблетки/ Isoptin 40 mg film-coated tablets

Изоптин 80 mg филмирани таблетки/ Isoptin 80 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа съответно 40 mg или 80 mg верапамил хидрохлорид (*Verapamil hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Таблетките Isoptin 40 mg са кръгли, двойноизпъкнали, бели филмирани таблетки,

Таблетките Isoptin 80 mg са кръгли, двойноизпъкнали, бели филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Профилактика и/или лечение на:

- ангина пекторис, включително ангина на Prinzmetal (коронарен спазъм, вазоспастична ангина).
- надкамерни тахикардии, като пароксизмална надкамерна тахикардия, предсърдно мъждене/трептене с бърз камерен отговор (с изключение на синдрома на *Wolff-Parkinson-White*, вж. точка 4.3 Противопоказания).
- лека до умерена есенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Таблетките трябва да се приемат по време на хранене или скоро след това, с достатъчно количество течност.

Само за възрастни:

При лечение на ангина, включително ангина на Prinzmetal, обичайната дневна доза е 120-160 mg, разделени на 3-4 приема (или една таблетка от 40 mg, 3-4 пъти дневно). Въпреки че дневната доза от 80 mg 3 пъти дневно може да бъде достатъчна при повече от пациентите с



ангина при усилие, дози по-ниски от 120 mg 3 дневно обикновено не са ефективни при пациентите с ангина при покой и ангина на Prinzmetal.

При надкамерна тахикардия обичайната дневна доза е 40 - 120 mg, 3-4 пъти дневно, в зависимост от състоянието на пациента.

При пациенти с есенциална хипертония обичайната доза е 40 - 120 mg, 3-4 пъти дневно . При продължително лечение, максималната дневна доза от 480 mg не трябва да бъде превишавана; подобно краткотрайно повишаване на дозата е възможно единствено при препоръка от страна на лекаря (под лекарски контрол).

4.3 Противопоказания

Isortin не трябва да се прилага в случай на:

- свръхчувствителност към активното вещество (верапамил хидрохлорид) или някое от помощните вещества
- кардиогенен шок (кардиоваскуларен колапс)
- усложнен остър инфаркт на миокарда (брадикардия, хипотония, левостранна сърдечна недостатъчност)
- тежки проводни нарушения (AV-блок втора и трета степен, синоатриален блок)
- синдром на болния синусов възел
- изявена сърдечна недостатъчност
- едновременно интравенозно приложение на бета-блокери
- предсърдно мъждене/трептене и съпътстващ WPW-синдром (поради риск от провокиране на камерна тахикардия)
- бременност, освен в случаите на абсолютна необходимост, определена от лекаря

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечението с верапамил, пациентите със сърдечна недостатъчност или предразположените към развитието на такава, трябва да бъдат напълно дигитализирани, поради риск от влошаване или ускоряване появата на сърдечна недостатъчност.

Необходимо е повишено внимание в случай на:

- AV-блок I степен, брадикардия < 50 удара/минута, систолно налягане < 90 mmHg и камерна тахикардия (QRS комплекс \geq 0,12 секунди).



При един пациент с прогресивна мускулна дистрофия след приложението на Isoptin е наблюдаван респираторен арест.

При пациенти с увредена чернодробна функция, понижения лекарствен метаболизъм води до усилване и удължаване ефекта на верапамил, в зависимост от тежестта на чернодробното заболяване. При тези пациенти е необходимо както удължаване интервала между отделните дози, така и прилагането на по-ниски такива.

При появата на остри сърдечно-съдови нежелани ефекти, поведението трябва да бъде както в случай на предозиране (вж. точка 4.9, Предозиране).

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 понижени нива 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
Алфа-блокери		
Празозин	↑ C _{max} (~40%) на празозин, без ефект върху неговия полуживот	Следва допълнителна информация
Теразозин	↑ AUC (~24%) и C _{max} (~25%) на теразозин	
Антиаритмици		
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%)	
Антиастматични средства		
Теофилин	↓ ентерален и системен клирънс с ~20%	Понижението на клирънса е било по-слабо при пушачи (~11%)
Антиконвулсанти		
Карбамазепин	↑ AUC (~46%) на карбамазепин при пациенти с рефрактерна парциална епилепсия	Следва допълнителна информация
Антидепресанти		
Имипрамин	↑ AUC (~15%) на имипрамин	Няма ефект върху нивото на активния метаболит-дезипрамин
Антидиабетни		
Глибурид	↑ C _{max} (~28%) и AUC (~26%) на глибурид	
Антиподагрозни средства		
Колхицин	Възможно ↑ нивата на колхицин	Следва допълнителна информация
Антиинфекциозни		
Еритромицин	Възможно ↑ нивата на верапамил	
Рифампицин	↓ AUC (~97%), C _{max} (~94%) и пероралната бионаличност (~92%) на	Следва допълнителна информация



	верапамил	
Телитромицин	Възможно ↑ нивата на верапамил	
Антинеопластични средства		
Доксорубицин	↑ AUC (89%) и C_{max} (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
Барбитурати		
Фенобарбитал	↑ (~5-кратно) ентералния клирънс на верапамил	
Бензодиазепини и други анксиолитици		
Буспирон	~3,4-кратно ↑ AUC, C_{max} на буспирон	
Мидазолам	↑ AUC (~3-кратно) и C_{max} (~2-кратно) на мидазолам	
Бета-блокери		
Метопролол	↑ AUC (~32,5%) и C_{max} (~41%) на метопролол при пациенти с ангина	Следва допълнителна информация
Пропранолол	↑ AUC (~65%) и C_{max} (~94%) на пропранолол при пациенти с ангина	
Сърдечни гликозиди		
Дигитоксин	↓ общия телесен клирънс (~27%) и екстрареналния клирънс (~29%) на дигитоксин	
Дигоксин	При здрави лица: ↑ C_{max} с около ~45-53% ↑ C_{ss} с около ~42% и ↑ AUC с около ~52%	
H₂-рецепторни антагонисти		
Циметидин	↑ AUC на R- (~25%) и S- (~40%) верапамил със съответно ↓ клирънса на R-и S-верапамил	
Имунологични		
Циклоспорин	↑ AUC, C_{ss} , C_{max} с около ~45% на циклоспорин	
Сиролимус	Възможно ↑ нивата на сиролимус	
Такролимус	Възможно ↑ нивата на такролимус	
Липидо-понижаващи средства		



Аторвастатин	Възможно ↑ нивата на аторвастатин	Следва допълнителна информация
Ловастатин	Възможно ↑ нивата на ловастатин	
Симвастатин	↑ AUC (~2,6-кратно), C _{max} (~4,6-кратно) на симвастатин	
Антагонисти на серотониновите рецептори		
Амлотриптан	↑ AUC (~20%) на амлотриптан ↑ C _{max} (~24%)	
Урикозурични средства		
Сулфинпиразон	(~3-кратно) ↑ ентэралния клирънс на верапамил, ↓ бионаличност (~60%)	Следва допълнителна информация
Други		
Сок от грейпфрут	↑ AUC на R- (~49%) и S- (~37%) верапамил и ↑ C _{max} 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 _{max}	

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, Isoptin 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

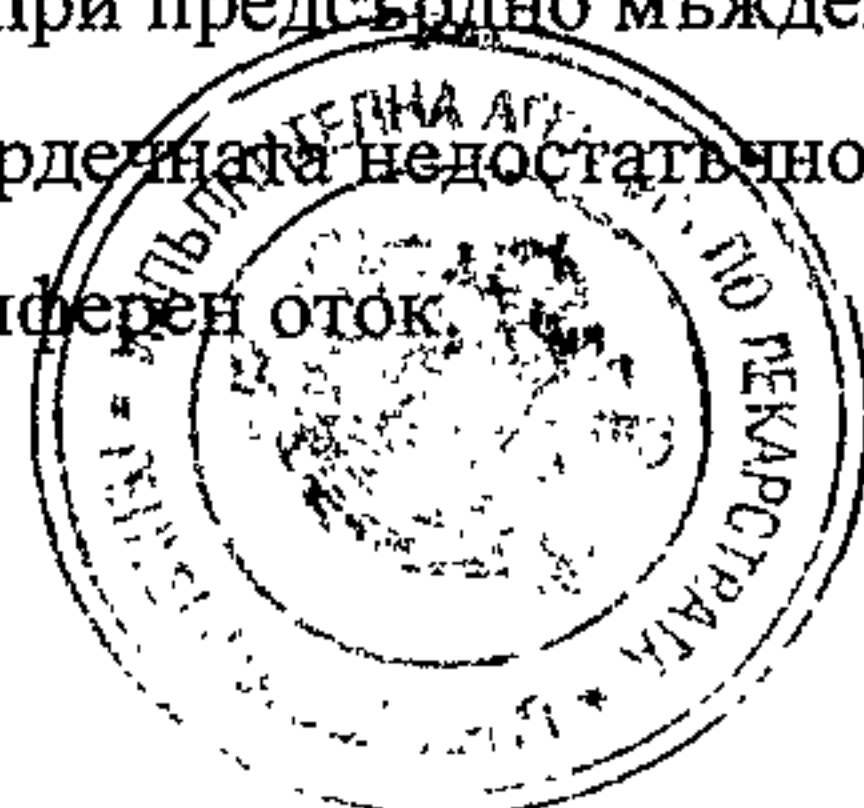
В зависимост от индивидуалната чувствителност, способността на пациента за шофиране или работа с машини може да бъде нарушена. Това важи особено в началото на лечението, при преминаването от един към друг лекарствен продукт, както и при консумирането на алкохол.

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 (синусова брадикардия, синусов арест с асистолия, AV-блок I-ва до III-та степен или брадиаритмия при предсърдно мъждене), тахикардия, сърцебиене, хипотония, развитие или влошаване на сърдечната недостатъчност). Вазодилатацията може да доведе до зачервяване, главоболие и периферен оток.



Стомашно-чревни и чернодробни нарушения

Често се съобщава за запек. Докладвани са случаи на гадене, повръщане, 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 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 случаи на екзантем, пруритус, уртикария, еритем, пурпура, едем на Квинке и синдром на Стивънс-Джонсън. В редки случаи може да настъпи еритромелалгия и парестезии.

Нарушения на ендокринната система

В много редки случаи 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

Необходимо е предприемането на обичайните мерки за интензивно лечение.

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).

Може да е необходимо прилагането и на следните мерки:



В случай на AV-блок II или III степен, синусова брадикардия, асистолия: приложението на атропин, изопреналин, орципреналин или поставянето на пейсмейкър.

В случай на хипотония: допамин, добутамин, норадреналин.

При признаци на персистираща миокардна недостатъчност: допамин, добутамин, а при необходимост – неколkokратно инжектиране на калций и други лекарствени продукти, повишаващи сърдечната контрактилност, в комбинация с изопреналин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Верапамил инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в мускулните клетки на сърцето и съдовите гладкомускулни клетки. 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.

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

Тези свойства допринасят за антиисхемичната и антиангинозна ефикасност на Isoptin при всички типове коронарна болест.

Isoptin притежава изразен 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. Обикновено, пулсът или не се засяга, или се понижава в минимална степен.

Антихипертензивният ефект на Isoptin 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.~~





52 Фармакокинетични свойства

Верапамил се абсорбира бързо и предимно в тънките черва. Степента на абсорбция е 90-92%. След еднократно интравенозно или перорално приложение времето на полуелиминиране на непромененото вещество от плазмата е между 3 и 7 часа. При многократно приложение полуживотът на верапамила може да се удължи почти два пъти, в сравнение с този при еднократно приложение. Верапамил се метаболизира почти напълно. Неговите основни метаболити са норверапамил и първични и вторични амини.

В проучвания при животни единствено норверапамил е показал някаква значима фармакологична активност, докато останалите метаболити са практически неактивни.

Верапамил и неговите метаболити се екскретират предимно с урината; само 3 до 4% се екскретират в непроменен вид. В рамките на 24 часа с урината се екскретира 50% от приложената доза, в рамките на 48 часа – 55-60%, а в рамките на 5 дни - 70% от приложената доза. До 16% се екскретират с изпражненията. Съвременните данни показват липсата на различия във фармакокинетиката на верапамил при лица със здрави бъбреци и при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.

При коронарна болест и хипертония не е открита връзка между терапевтичния ефект и плазмените концентрации, като подобна връзка е била установена единствено по отношение на ефекта върху PR-интервала. Кривата на плазмените концентрации на верапамил е разтеглена, по-плоска и по-хомогенна след приложението на лекарствената форма с удължено освобождаване, в сравнение с тази при приложението на формата с незабавно освобождаване. Свързването с плазмените протеини е около 90%.

Преминаване през плацентата: верапамил преминава през плацентарната бариера – концентрацията в плазма от кръвта на пъпната вена е между 20 и 92% от плазмената концентрация у майката.

Преминаване в човешката кърма: въпреки, че верапамил се екскретира в човешката кърма, в терапевтични дози концентрациите са толкова ниски, че не се очаква какъвто и да е значим фармакологичен ефект у кърмачето.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Сърдечно-съдовите ефекти и дифузната хиперплазия на венците, наблюдавани при хронична токсичност, причинена от верапамил хидрохлорид, са описани в точка 4.8 (Нежелани лекарствени реакции).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев хидрогенфосфат

Микрокристална целулоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Хипромелоза

Натриев лаурилсулфат

Макрогол 6000

Талк

Титанов диоксид (E171).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Не се изискват.

6.5 Данни за опаковката

Isortin 40 mg се предлага в PVC/PVDC блистери, поставени в картонена кутия.

Всяка опаковка съдържа 50 таблетки.

Isortin 80 mg се предлага в PVC/PVDC блистери, поставени в картонена кутия.

Всяка опаковка съдържа 50 или 100 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 40 mg - 20030011 от 13.01.2003г.

Isoptin 80 mg - 20030012 от 13.01.2003г.

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

13 януари 2005г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2007

