

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Isoptin SR 120 mg таблетки с удължено освобождаване

Isoptin SR 240 mg таблетки с удължено освобождаване

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Таблетка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	5513-5514 / 18.08.09
	39 / 22.06.09

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

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

Верапамил хидрохлорид е показан за лечение на коронарна артериална болест (състояния характеризиращи се с недостатъчно снабдяване на сърдечния мускул с кислород), включително:

- Хронична, стабилна ангина пекторис;
- нестабилна ангина пекторис (кресчендо ангина, ангина в покой);
- вазоспастична ангина пекторис (ангина на Prinzmetal, вариантна ангина);
- ангина след инфаркт на миокарда при пациенти без сърдечна недостатъчност, в случай че приложението на бета-блокери не е показано.

Верапамил хидрохлорид е показан и за лечение на нарушения на сърдечния ритъм, като пароксизмална надкамерна тахикардия и предсърдно мъждене/трептене с бързо атриовентрикуларно провеждане (с изключение на синдромите на *Wolff-Parkinson-White* или *Lown-Ganong-Levine*).

Верапамил хидрохлорид е показан и за лечение на повишено артериално налягане (хипертония).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата на верапамил хидрохлорид трябва да бъде индивидуално определена в зависимост от тежестта на заболяването. Продължителните клинични проучвания показват, че средната доза при всички показания е между 240 и 360 mg. Дневната доза не трябва да превишава 480 mg при продължително приложение, въпреки възможността за прием на по-високи дози за кратък период от време. Няма ограничения относно продължителността на приложение. При продължително приложение, приема на верапамил хидрохлорид не трябва да бъде преустановяван изведнъж. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата.

При пациенти с увредена чернодробна функция, метаболизмът на лекарственото вещество е забавен в по-голяма или по малка степен, в зависимост от тежестта на чернодробната дисфункция, което от своя страна потенцира и удължава ефектите на верапамил хидрохлорид. Ето защо, е необходимо повишено внимание при адаптиране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция и започване на лечението с ниски дози.

Верапамил хидрохлорид 40 mg таблетки трябва да се прилага при пациенти при които се очаква задоволителен отговор при ниски дози (напр. пациенти с чернодробна дисфункция или пациенти в напреднала възраст). При пациентите, при които е необходимо прилагането на по-високи дози (напр. 240 mg до 480 mg верапамил хидрохлорид дневно) трябва да се използват формите с по-голямо количество на активното вещество. Таблетките трябва да се приемат без да се смучат или дъвчат, с достатъчно количество течност, за предпочитане по време на хранене или скоро след това.

Възрастни и юноши с тегло над 50 kg

Коронарна артериална болест, пароксизмална надкамерна тахикардия и предсърдно мъждене/трептене:

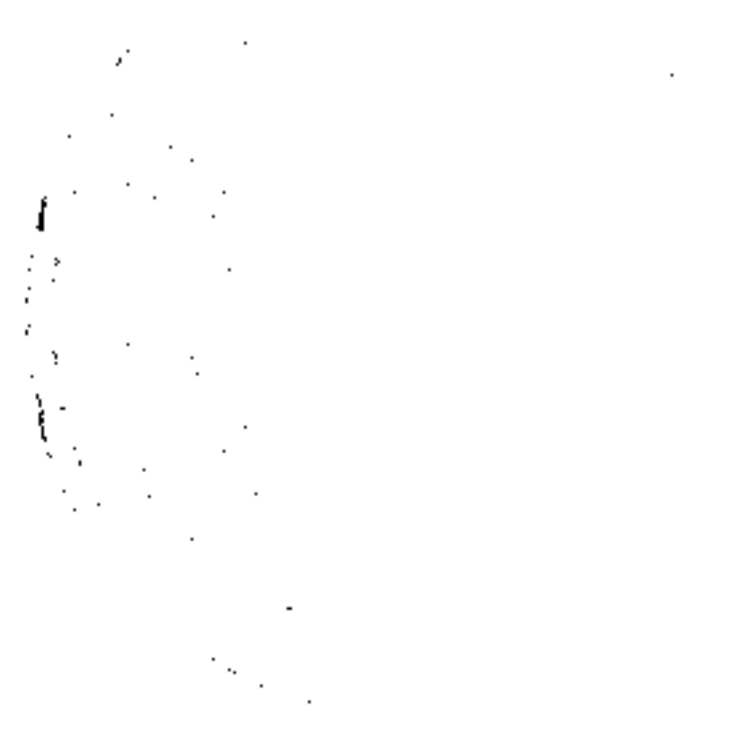
Дневната доза варира от 120 до 480 mg, приета като една или две отделни дози.

Хипертония

Дневната доза варира от 120 до 480 mg, приета като една или две отделни дози.

4.3 Противопоказания

Isoptin е противопоказан в случай на:



- свръхчувствителност към активното вещество (верапамил хидрохлорид) или някое от помощните вещества
- кардиогенен шок
- усложнен остър инфаркт на миокарда
- втора или трета степен атриовентрикуларен блок (с изключение на пациентите с функциониращ пейсмейкър)
- синдром на болния синусов възел (с изключение на пациентите с функциониращ пейсмейкър)
- застойна сърдечна недостатъчност
- предсърдно мъждене/трептене и допълнителен проводен път (напр. синдромите на Wolff-Parkinson-White или Lown-Ganong-Levine).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходимо е повишено внимание в случай на:

- първа степен AV-блок
- хипотония
- брадикардия
- тежко нарушение на чернодробната функция
- заболявания, при които нервно-мускулната предаване е нарушено (*Myasthenia gravis*, *Lambert-Eaton syndrome*, *Мускулна дистрофия на Duchenne в напреднал стадий*).

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 клинично 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 фармакокинетични лекарствени взаимодействия:

Потенциални лекарствени взаимодействия, свързани с верапамил

Съпътстващ лекарствен продукт	Потенциален ефект върху верапамил или съпътстващия лекарствен продукт	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	
Антиинфекциозни		
Кларитромицин	Възможно ↑ нивата на верапамил	
Еритромицин	Възможно ↑ нивата на верапамил	
Рифампицин	↓ AUC (~97%), C _{max} (~94%) и пероралната бионаличност (~92%) на верапамил	Следва допълнителна информация
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) на ентралния 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%) на верапамил и съответно ↓ клирънса на R-и S-верапамил	
Имунологични		
Циклоспорин	↑ AUC, C _{ss} , C _{max} с около ~45% на циклоспорин	
Еверолимус	Възможно ↑ нивата на еверолимус	
Сиролимус	Възможно ↑ нивата на сиролимус	
Такролимус	Възможно ↑ нивата на такролимус	
Липидо-понижаващи средства		

Аторвастатин	Възможно ↑ нивата на аторвастатин ↑ верапамил AUC около ~42.8%	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 алмотриптан ↑ C _{max} (~24%)	
Урикозурични средства		
Сулфинпиразон	(~3-кратно) ↑ на ентералния клирънс на верапамил, ↓ на бионаличността (~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 и съответно понижение на C _{max}	

Други лекарствени взаимодействия и допълнителна информация относно лекарствените взаимодействия

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

Антихипертензивни средства, диуретици, вазодилататори: potenziране на хипотензивния ефект.

Празозин, теразозин: адитивен хипотензивен ефект.

Противовирусни средства срещу HIV: вследствие на метаболитния инхибиторен потенциал на някои от противовирусните средства при HIV, като 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.

Колхицин: Колхицинът е субстрат както на CYP3A, така и на изхвърлящата помпа, P-гликопротеин (P-gp). Верапамил е инхибитор на CYP3A и P-gp. При едновременното приложение на верапамил и колхицин, потенциалното инхибиране на P-gp и/или на CYP3A от верапамил може да доведе до повишаване концентрациите на колхицин. Не се препоръчва едновременно приложение.

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.

Ацетилсалицилова киселина: повишена склонност към кървене.

Етанол (алкохол): повишаване на плазмените нива на етанола.

НМG-CoA редуктазни инхибитори (“статици”): лечението с НМG-CoA редуктазни инхибитори (например, симвастатин, аторвастатин или 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 НМG CoA редуктазен инхибитор (например, симвастатин, аторвастатин или 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.

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

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на верапамил хидрохлорид при бременни жени.

По време на бременност верапамил хидрохлорид трябва да се прилага само в случаите на абсолютна необходимост.

Верапамил преминава през плацентата и е измерен в кръвта от пъпната връв.

Кърмене

Верапамил хидрохлорид се отделя в човешката кърма.

Ограничената информация относно данните за пероралният прием сочат, че относителното количество верапамил, което кърмачето приема представлява 0,1 – 1% от пероралната доза на майката и следователно употребата на верапамил може да бъде съвместима с кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В зависимост от индивидуалната чувствителност, верапамил хидрохлорид може да повлияе реакциите от гледна точка на способността за шофиране или работа с машини, както и възможността за работа в потенциално опасни условия. Това важи особено в началото на лечението, при повишаване на дозата, при преминаването от един към друг лекарствен продукт, както и при консумирането на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-долу са представени съобщаваните при приложението на верапамил нежелани лекарствени реакции по време на пост-маркетинговите наблюдения и клинични проучвания фаза IV, съгласно системо-органната класификация:

Системо-органна класификация	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност Парестезии Тремор Екстрапирамидално нарушение
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго Тинитус
Сърдечни нарушения	Атриовентрикуларен блок (1-ва, 2-ра и 3-та степен) Синусова брадикардия Периферен оток Палпитации Тахикардия Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Хипотензия Горещи вълни
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане Запек Илеус Хиперплазия на венците Коремна болка Дискомфорт в областта на корема
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиедем Синдром на Стивънс-Джонсън Еритема мултиформе Макулопапуларен обрив Алоpecia Уртикария Пурпура Сърбеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна слабост Миалгия Артралгия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция Гинекомастия Галакторея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора
Изследвания	Повишение на чернодробните ензими Повишение на пролактина в кръвта

По време на постмакретинговия период е докладван един случай на парализа (тетрипареза) свързана с едновременното приложение на верапамил и колхицин. Това може да се дължи на примаването на колхицин през кръвно-мозъчната бариера в резултат на инхибирането на CYP3A4 и P-гр от верапамил. Не се препоръчва комбинираното приложение на верапамил и колхицин.

4.9 Предозиране

Симптоми:

Хипотензия, брадикардия до високостепенен AV-блок и синусов арест, хипергликемия, ступор и метаболитна ацидоза. Съобщавани са и случаи с фатален изход в резултат на предозиране.

Лечение

Лечението при предозиране на верапамил хидрохлорид трябва да бъде предимно поддържащо, въпреки възможността за прилагане на парентерален калций, бета-адренергична стимулация и стомашно-чревна промивка. Поради възможността за забавена абсорбция при приложението на формите с удължено освобождаване, пациентите трябва да бъдат под наблюдение и хоспитализация до 48 часа. Верапамил хидрохлорид не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Верапамил хидрохлорид блокира трансмембранното навлизане на калциевите йони в мускулните клетки на сърцето и гладкомускулните клетки на съдовете. Той понижава както

пряко нуждата на миокарда от кислород чрез влияние върху консумиращите енергия метаболитни процеси в клетките на миокарда, така и непряко чрез намаляване на следнатоварването.

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

Антихипертензивният ефект на верапамил хидрохлорид се дължи на понижаване на периферното съдово съпротивление, без рефлексно повишаване на сърдечната честота. Нормалното артериално налягане не се повлиява осезателно.

Верапамил хидрохлорид притежава добре 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 слабо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Над 90% от верапамил се абсорбират бързо в тънките черва. Средната системна бионаличност на непромененото вещество след еднократна доза е 22%, което се дължи на екстензивния метаболизъм при първо преминаване през черния дроб. При многократно приложение бионаличността е около два пъти по-висока. Абсорбцията на верапамил хидрохлорид от 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. Свързването с плазмените протеини е около 90%. Верапамил се метаболизира почти напълно. В човешкия организъм се образуват множество метаболити (установени са 12). От тези метаболити, само норверапамил е проявил известен фармакологичен ефект (около 20% от този на изходното вещество), наблюдаван при проучвания при кучета.

Верапамил хидрохлорид 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, а в рамките на 5 дни - 70% от приложената доза. До 16% се екскретират с изпражненията. Сравнителните проучвания не показват различия във фармакокинетиката на верапамил хидрохлорид при пациенти със здрави бъбреци и такива с терминална бъбречна недостатъчност. Времето на полу-елеминиране на верапамил се удължава при пациенти с нарушение на чернодробната функция, в резултат на по-ниския ентерален клирънс и по-високия обем на разпределение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Съобщавани са случаи на сърдечно-съдови ефекти и дифузна хиперплазия на венците при хронична токсичност, причинена от верапамил хидрохлорид.

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

Isoptin SR 120 mg - 4 години.

Isoptin SR 240 mg - 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Не се изискват.

6.5 Данни за опаковката

Isoptin SR 120 mg се предлага в PVC/PVDC блистери, поставени в картонена кутия.

Всяка опаковки съдържа 20 или 50 таблетки.

Isoptin 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.

Isoptin SR 240 mg № 20030014

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

13 януари 2003г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2009