

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Isoptin® 40 mg / Изоптин 40 mg
Isoptin® 80 mg / Изоптин 80 mg

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Isoptin® 40 mg:

1 филмирана таблетка съдържа 40 mg verapamil hydrochloride.

Isoptin® 80 mg:

1 филмирана таблетка съдържа 80 mg verapamil hydrochloride.

Виж раздел 6.1. за списъка на помощните вещества

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Isoptin® 40 mg:

Филмирани таблетки

Isoptin® 80 mg:

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Симптоматична исхемична болест на сърцето:

- хронична стабилна исхемична болест на сърцето (ангина при усилие)
- нестабилна исхемична болест на сърцето (кресчендо ангина, ангина в покой),
- вазоспастична исхемична болест на сърцето (ангина на *Prinzmetal*, вариантна ангина)
- исхемична болест на сърцето след инфаркт на миокарда при пациенти без сърдечна недостатъчност, когато не са показани бета-блокери.

За лечение на нарушения в сърдечния ритъм при:

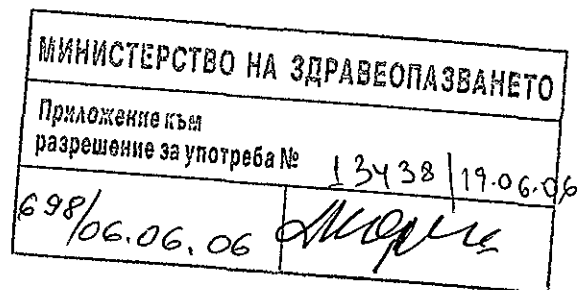
- Пароксизмална суправентрикуларна тахикардия
- предсърдно мъждене/предсърдно трептене с ускорено провеждане между предсърдия и камери (с изключение на синдрома на *Wolff-Parkinson-White*; виж раздел 4.3.).

Хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата на verapamil, лекарственото вещество на Isoptin, трябва да се назначава индивидуално в зависимост на тежестта на заболяването. Дългогодишната клинична практика показва, че средната дневна доза за почти всички показания е между 240 и 360 mg.

При продължителна перорална употреба не трябва да се надвишава дневна доза от 480 mg; надвишаването е възможно за кратко време.



Прилагат се следните указания за дозиране, освен ако лекарят не прецени друго:

Isoptin® 40 mg

Възрастни и подрастващи с тегло над 50 kg

Исхемична болест на сърцето

Препоръчителната дневна доза е (120 mg)–240 mg–480 mg verapamil, разделена на 3-4 приема, както следва:

1 филмирана таблетка от 40 mg 3 до 4 пъти дневно (еквивалентно на 120 mg – 160 mg verapamil дневно).

Isoptin® 40 mg е показан за пациенти, които е вероятно да получат задоволителен отговор на ниски дози (т.е. пациенти с чернодробна дисфункция или в напреднала възраст).

За пациенти изискващи по-високи дози (като 240 mg – 480 mg verapamil дневно) трябва да се използват формите с по-подходящо количество на лекарственото вещество).

Хипертония

Препоръчителната дневна доза е (120 mg)–240 mg–360 mg verapamil, разделена на 3 приема, както следва:

1 филмирана таблетка от 40 mg 3 пъти дневно (еквивалентно на 120 mg verapamil дневно).

Isoptin® 40 mg е показан за пациенти, които е вероятно да получат задоволителен отговор на ниски дози (т.е. пациенти с чернодробна дисфункция или в напреднала възраст).

За пациенти изискващи по-високи дози (като 240 mg–360 mg verapamil дневно) трябва да се използват формите с по-подходящо количество на лекарственото вещество).

Пароксизмална суправентрикуларна тахикардия, предсърдно трептене/предсърдно мъждене

Препоръчителната дневна доза е (120 mg)–240 mg–480 mg verapamil, разделена на 3-4 приема, както следва:

1 филмирана таблетка от 40 mg 3 до 4 пъти дневно (еквивалентно на 120 mg–160 mg verapamil дневно).

Isoptin® 40 mg е показан за пациенти, които е вероятно да получат задоволителен отговор на ниски дози (т.е. пациенти с чернодробна дисфункция или в напреднала възраст).

За пациенти изискващи по-високи дози (като 240 mg–480 mg verapamil дневно) трябва да се използват формите с по-подходящо количество на лекарственото вещество).

Деца: (само с нарушения в сърдечния ритъм)

По-големи деца до 6 години, в предучилищна възраст

Препоръчителната дневна доза е 80 mg – 120 mg verapamil, разделена на 2-3 приема, както следва:

1 филмирана таблетка от 40 mg 2 до 3 пъти дневно (еквивалентно на 80 mg–120 mg verapamil дневно).

Деца в училищна възраст, между 6 и 14 години



Препоръчителната дневна доза е 80 mg – 360 mg verapamil, разделена на 2-4 приема, както следва:

1-2 филмирани таблетки от 40 mg 2 до 4 пъти дневно (еквивалентно на 80 mg – 320 mg verapamil дневно).

За пациенти изискващи по-високи дози (като 360 mg verapamil дневно) трябва да се използват формите с по-подходящо количество на лекарственото вещество).

Isoptin® 80 mg

Възрастни и подрастващи с тегло над 50 kg

Ишемична болест на сърцето

Препоръчителната дневна доза е 240 mg–480 mg verapamil, разделена на 3-4 приема, както следва:

1 филмирана таблетка от 80 mg 3 до 4 пъти дневно (еквивалентно на 240 mg–320 mg verapamil дневно).

За пациенти изискващи по-високи дози (като 360 mg–480 mg verapamil дневно) трябва да се използват формите с по-подходящо количество на лекарственото вещество).

Хипертония

Препоръчителната дневна доза е 240 mg–360 mg verapamil, разделена на 3 приема, както следва:

1 филмирана таблетка от 80 mg 3 пъти дневно (еквивалентно на 240 mg verapamil дневно).

За пациенти изискващи по-високи дози (като 360 mg verapamil дневно) трябва да се използват формите с по-подходящо количество на лекарственото вещество).

Пароксизмална суправентрикуларна тахикардия, предсърдно трептене/предсърдно мъждене:

Препоръчителната дневна доза е 240 mg–480 mg verapamil, разделена на 3-4 приема, както следва:

1 филмирана таблетка от 80 mg 3 до 4 пъти дневно (еквивалентно на 240 mg–320 mg verapamil дневно).

За пациенти изискващи по-високи дози (като 360 mg–480 mg verapamil дневно) трябва да се използват формите с по-подходящо количество на лекарственото вещество).

Деца: (само с нарушения в сърдечния ритъм)

По-големи деца до 6 години, в предучилищна възраст

Препоръчителната дневна доза е 80 mg–120 mg verapamil, разделена на 2-3 приема.

Подходяща е формата с по-малко количество на лекарственото вещество (40 mg verapamil) Isoptin® 40 mg.

Деца в училищна възраст, между 6 и 14 години

Препоръчителната дневна доза е 80 mg – 360 mg verapamil, разделена на 2-4 приема, както следва:

1 филмирана таблетка от 80 mg 2 до 4 пъти дневно (еквивалентно на 80 mg – 320 mg verapamil дневно).



Isoptin® 80 mg се използва, ако не се постигне задоволителен отговор с по-ниски дози (като 80 mg verapamil дневно).

За пациенти изискващи по-високи дози (като 360 mg verapamil дневно) трябва да се използват формите с по-подходящо количество на лекарственото вещество).

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с нарушена чернодробна функция ефекта на verapamil е по-силен и продължителен в резултат на забавеното метаболизиране на лекарствения продукт, зависещо от степента на чернодробното увреждане. В тези случаи дозата трябва да се назначава с особено внимание, а лечението да започне с по-ниски дози (напр. при пациенти с чернодробна недостатъчност се започва с начална доза от 1 филмирана таблетка Isoptin® 40 mg 2 до 3 пъти дневно, еквивалентно на 80 mg-120 mg verapamil дневно).

Isoptin филмирани таблетките трябва да се гълтат цели, без да се смучат или дъвчат, с достатъчно количество течност (например чаша вода; да не се приемат със сок от грейпфрут), за предпочитане по време на храна или непосредствено след това.

Isoptin не трябва да се приема в легнало положение.

Verapamil трябва да се прилага на пациенти със стенокардия след инфаркт на миокарда, след 7-мия ден от настъпването на острия миокарден инфаркт.

Няма ограничение за продължителността на приложение.

Лечението с verapamil не трябва да се прекъсва рязко след продължителна употреба. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата.

4.3 Противопоказания

Isoptin не трябва да се прилага в случаите на:

- свръхчувствителност към лекарственото вещество verapamil или някое от помощните вещества на Isoptin
- сърдечно-съдов шок
- остър инфаркт на миокарда с усложнения (брадикардия, хипотония, левостранна сърдечна недостатъчност)
- тежки проводни нарушения (като II-ра и III-та степен синоатриален или атриовентрикуларен блок)
- синдром на болния синусов възел
- застойна сърдечна недостатъчност
- предсърдно трептене и/или мъждене и съпътстващ синдром на *Wolff-Parkinson-White* (поради повишения риск от отключване на камерна тахикардия)
- на пациенти приемащи Isoptin не трябва да се прилагат интравенозно бета-блокери (с изключение на тези при интензивна терапия).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Особено внимателно медицинско наблюдение се налага при наличие на:

- атрио-вентрикуларен блок I-ва степен
- хипотония (систолично налягане под 90 mm Hg стълб)
- брадикардия (сърдечна честота под 50 удара в минута)
- тежко увредена чернодробна функция (виж раздел 4.2.)



- състояния, свързани с нарушения на невромускулното провеждане (миастения гравис, синдром на *Lambert-Eaton*, напреднала мускулна дистрофия на *Duchenne*).

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трябва да се имат предвид следните взаимодействия на лекарствения продукт:

Противоаритмични лекарствени продукти, бета-блокери, инхалационни анестетици

Взаимно потенциране на сърдечно-съдовите ефекти (повишаване на степента на атриовентрикуларния блок, повишаване на забавянето на сърдечната честота, провокиране на сърдечна недостатъчност, потенциране понижението на артериалното налягане).

Антихипертензивни лекарствени продукти, диуретици, вазодилататори

Потенциране на антихипертензивния ефект.

Дигоксин

Повишаване плазмената концентрация на дигоксин, поради намалена бъбречна екскреция (да се внимава за симптоми на дигоксиново предозиране и, ако е необходимо, да се намали дозата на гликозида, след определяне плазменото ниво на дигоксина, когато е подходящо).

Хинидин

Възможно е да усили спадането на артериалното налягане. При пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, може да се появи белодробен оток. Повишаване на плазмените нива на quinidine.

Карбамазепин

Потенциране на действието на карбамазепин. Повишена невротоксичност.

Литий

Намаляване на действието на лития. Повишаване на невротоксичността на лития.

Мускулни релаксанти

Ефектът на тези лекарствени продукти може да се потенцира от vecaramil.

Ацетилсалицилова киселина

Повишена склонност към кървене.

Етанол

Забавено разграждане на етанол и повишаване на нивото му в плазмата, което води до усилване ефектите на алкохола от vecaramil.

Да се избягва едновременното приложение на интравенозни бета-блокери и Isoptin (с изключение на такива в интензивно отделение).

Взаимодействия, дължащи се на изоформата 3A4 на цитохром P450



Vegetaramil hydrochloride основно се метаболизира в черния дроб от изоформата 3A4 на цитохром P450 и инхибира този ензим.

В тази връзка могат да се наблюдават следните взаимодействия:

Други инхибитори на изоформата 3A4 на цитохром P450 като азолови антимикотици (например клотримазол и кетоконазол), протеазни инхибитори (например ритонавир и индинавир), макролиди (например еритромицин и кларитромицин) и циметидин:

Повишаване на плазмените нива на vegetaramil и/или на плазмените нива на тези лекарствени продукти, поради взаимни ефекти върху лекарствения метаболизъм.

Индуктори на изоформата 3A4 на cytochrom P450 като фенитоин, рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин:

Понижаване на плазмените нива на vegetaramil и намаляване на действието му.

Субстрати на изоформата 3A4 на цитохром P450 като антиаритрични лекарствени продукти (например амиодарон и хинидин, CSE инхибитори (например ловастатин, симвастатин и atorвастатин), мидазолам, циклоспорин, теофилин, празозин:

Повишаване на плазмените нива на тези лекарствени продукти.

Забележка:

Лица на лечение с Isortin трябва да избягват храни и напитки, съдържащи грейпфрут. Той може да повиши плазмените нива на vegetaramil.

4.6 Бременност и лактация

Бременност

Vegetaramil преминава плацентарната бариера. Плазмените концентрации в кръвта от пъпната връв са 20-92% от тези в кръвта на майката. Базата-данни за употребата на vegetaramil по време на бременност не е достатъчна. Въпреки това ограничените данните от пероралната употребата на vegetaramil от бременни жени не показват vegetaramil да е тератогенен. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3).

Поради тези причини не се препоръчва използването на vegetaramil през първия и втори триместър на бременността. Той не трябва да се използва и през последния триместър, освен ако не е необходимо задължително и очакваният благоприятен ефект е значително по-голям от възможните рискове за майката и плода.

Кърмене

Vegetaramil не трябва да се прилага по време на кърмене, тъй като се излъчва в човешкото мляко (концентрация в млякото: около 23% от тази в майчината плазма). Има данни, че vegetaramil hydrochloride може в отделни случаи да увеличи секрецията на пролактин и да предизвика галакторея.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лечението с Isortin трябва да се проследява на регулярни интервали от лекар. В зависимост от индивидуалния отговор, Isortin може да забави реакциите до степен да наруши способността за шофиране, управляване на машини или работа при опасни условия. Това важи особено за началото



Много редки Илеус, хиперплазия на венците (гигивит, кървящи венци): изчезват след прекратяване на Isoptin

Хепато-билиарни нарушения

Нечести Обратимо покачване на чернодробните ензими, вероятно като проява на алергичен хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести Алергични реакции, като еритема, сърбеж, уртикария, макулопапуларен екзантем, еритромелагия.

Редки Пурпура.

Много редки Ангионевротичен оток, синдром на *Stevens-Johnson*, фотодерматит.

Нарушения на мускулно-скелетната система

Редки Артралгия, миалгия, мускулна слабост.

Много редки Обостряне на миастения гравис, синдром на *Lambert-Eaton*, или на напреднала мускулна дистрофия на *Duchenne*.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести Еректилна дисфункция.

Редки Гинекомастия при продължително лечение на пациенти в напреднала възраст: досегашният опит показва, че това състояние се възстановява след прекратяване на Isoptin.

Много редки Повишаване на нивата на пролактин, галакторея.

Общи нарушения

Чести Главоболие.

Забележка:

При пациенти с пейсмейкър на лечение с *vegaratil* може да се повиши прага на чувствителност и да се забави сърдечния ритъм.

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране

Симптомите на предозиране с *vegaratil* зависят от поетото количество, от това кога е започнала детоксикацията и от контрактилността на миокарда при конкретния пациент (в зависимост от възрастта).

При тежки случаи на отравяне с *vegaratil* са наблюдавани следните симптоми:
Замъгляване на съзнанието до степен на кома, тежка хипотония, брадикармия, тахикармия (напр. нодална аритмия с AV дисоциация и II-ра или III-та степен AV блок, дълготрайно асистолия), хипергликемия, хипокалиемия, метаболитна ацидоза, хипоксия, кардиогенен шок с белодробен едем, чернодробна недостатъчност и гърчове. Има изолирани съобщения за случай на смърт.



Лечение на предозиране

Основни цели на лечението са елиминиране на лекарствения продукт и възстановяване на сърдечно-съдовата стабилност.

Необходимите терапевтични мерки зависят от времето и начина на приложение, както и от характера и тежестта на симптомите на интоксикация.

Стомашна промивка е показана дори, когато са изтекли повече от 12 часа след поглъщането, ако няма данни за липса на перисталтика. Ако се подозира отравяне с бавно отделящи се форми, препоръчват се усилен мерки за елиминиране, включително изкуствено предизвикване на повръщане, евакуация на съдържимото на стомаха и тънкото черво под ендоскопски контрол, промиване на червата, лаксатива, лекарствени продукти предизвикващи повръщане.

Хемодиализата няма ефект, тъй като verapamil не се отстранява при диализа. Хемофилтрация и евентуално плазмафереза обаче са показани (инхибиторите на калциевите канали се свързват в значителна степен с плазмените протеини).

Стандартните интензивни мерки за реанимация включват екстраторакален сърдечен масаж, вентилация, дефибрилация и пейсмейкърна терапия.

Специфични мерки

Специфичните мерки, които могат да се приложат, включват елиминиране на кардиодепресивните ефекти, коригиране на хипотонията и брадикардията.

Брадиаритмиите могат да се третират симптоматично с атропин и/или бета-адренергични средства (изопреналин, орципреналин). При наличие на животозастрашаваща брадиаритмия се налага временна пейсмейкърна терапия.

Специфичен антидот е калцият: 10-20 ml 10% разтвор на calcium gluconate се прилага венозно (2.25-4.5 mmol) и се повтаря при нужда или се подава като продължителна капкова инфузия (5 mmol/час).

Хипотонията в резултат от кардиогенен шок и артериалната вазодилатация се лекуват с допамин (до 25 mcg/kg телесно тегло за минута), добутамин (до 15 mcg/kg телесно тегло за минута), епинефрин или норепинефрин. Дозирането на тези лекарствени продукти се определя единствено от получения отговор. Серумното ниво на калция трябва да се поддържа на или леко над горната нормална граница. Обемно заместваща терапия се прилага в началните фази, заради артериалната вазодилатация (разтвор на Рингер или физиологичен разтвор).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Verapamil принадлежи към класа лекарствени продукти блокери на калциевите канали. Тези продукти инхибират инфлукса на калий през мембраните на мускулните клетки.

Verapamil блокира трансмембрания поток на калциевите йони в мускулните клетки на гладката мускулатура, особено в съдовата стена и стомашно-чревния тракт. Неговото действие върху гладката мускулатура е вазодилатиращо.



Като калциев блокер, *verapamil* има изразено действие също върху миокарда. Неговото действие върху AV-възела се проявява чрез удължаване на времето на провеждане. Върху миокарда може да се прояви негативно инотропно действие.

При хора, *verapamil* намалява общата периферна резистентност в резултат на вазодилатацията без рефлекторно повишение на сърдечния обем. По тази причина намалява артериалното налягане.

5.2 Фармакокинетични свойства

80-90% от пероралната доза *verapamil* се резорбира бързо в тънкото черво. Бионаличността е само приблизително 20% поради екстензивния метаболизъм при първо преминаване. Максимална плазмена концентрация се достига 1-2 часа след приема. Свързането с плазмените протеини на *verapamil* е приблизително 90%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията *in vitro* и *in vivo* не дават никакви доказателства за мутагенност на *verapamil*.

Продължително проучване с плъхове не даде доказателства за карциногенност на *verapamil*.

Проучванията за ембриотоксичност при зайци и плъхове не дават доказателства за тератогенност при дневни дози до съответно 15 mg/kg и 60 mg/kg. Въпреки това, при плъхове на дози токсични за майката са наблюдавани смърт на ембриона и забавяне на интраутеринния растеж.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

1 филмирана таблетка *Isoptin*[®] 40 mg и *Isoptin*[®] 80 mg съдържа вдуосновен калциев фосфат, натриева кроскармелоза, високодиспергиран силициев диоксид, хипромелоза, макрогол 6000, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, натриев лаурилсулфат, талк, титанов диоксид.

6.2 Несъвместимости

Няма известни.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Условия на съхранение

Да се съхранява при стайна температура.

6.5 Данни за опаковката

Isoptin[®] 40 mg
филмирани таблетки x 50, x 100;

Isoptin[®] 80 mg
филмирани таблетки x 50, x 100;

Блистери в картонени кутийки.



6.6 Инструкции за употреба

Няма

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Abbott GmbH & Co. KG, Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Germany

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Isoptin® 40 mg - 20030011

Isoptin® 80 mg - 20030012

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

13.01.2003 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2004 год.

