

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Isoptin® SR / Изоптин SR

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Isoptin® SR

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа 120 mg, респ. 240 mg verapamil hydrochloride.

Виж раздел 6.1. за списъка на помощните вещества

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки от с удължено освобождаване.

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® SR, таблетки от 120 mg с удължено освобождаване

Възрастни и подрастващи с тегло над 50 kg

Исхемична болест на сърцето

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 13470/19.06.06	
698/06.06.06	<i>Meli</i>



Препоръчителната дневна доза е 240 mg–480 mg verapamil, разделена на 2 приема, както следва:

1-2 таблетки с удължено освобождаване Isoptin SR от 120 mg, 2 пъти дневно (еквивалентно на 240 mg–480 mg verapamil дневно).

Хипертония

Препоръчителната дневна доза е 240 mg–480 mg verapamil, разделена на 2 приема, както следва:

1-2 таблетки с удължено освобождаване Isoptin SR от 120 mg, 2 пъти дневно (еквивалентно на 240 mg–480 mg verapamil дневно).

Пароксизмална суправентрикуларна тахикардия, предсърдно трептене/предсърдно мъждене

Препоръчителната дневна доза е 240 mg–480 mg verapamil, разделена на 2 приема, както следва:

1-2 таблетки с удължено освобождаване Isoptin SR от 120 mg, 2 пъти дневно (еквивалентно на 240 mg–480 mg verapamil дневно).

Isoptin® SR, таблетки от 240 mg с удължено освобождаване

Възрастни и подрастващи с тегло над 50 kg

Ишемична болест на сърцето

Препоръчителната дневна доза е 240 mg–480 mg verapamil, разделена на 2 приема, както следва:

½-1 таблетка с удължено освобождаване Isoptin SR от 240 mg, 2 пъти дневно (еквивалентно на 240 mg–480 mg verapamil дневно).

Таблетките с удължено освобождаване Isoptin SR от 240 mg се използват, ако по-ниските дози (например 120 mg verapamil дневно) не са довели до задоволителен отговор.

Хипертония

Препоръчителната дневна доза е 240 mg–480 mg verapamil, като еднократен прием или разделена на 1-2 приема, както следва:

1 таблетка с удължено освобождаване Isoptin SR от 240 mg, 1 път дневно, сутрин (еквивалентно на 240 mg verapamil дневно).

При незадоволителен отговор, се добавят ½ -1 таблетка с удължено освобождаване Isoptin SR от 240 mg, вечер (еквивалентно на 360 mg–480 mg verapamil дневно).

Пароксизмална суправентрикуларна тахикардия, предсърдно трептене/предсърдно мъждене

Препоръчителната дневна доза е 240 mg–480 mg verapamil, разделена на 2 приема, както следва:

½-1 таблетка с удължено освобождаване Isoptin SR от 240 mg, 2 пъти дневно (еквивалентно на 240 mg–480 mg verapamil дневно).

Таблетките с удължено освобождаване Isoptin SR от 240 mg се използват, ако с по-ниските дози (например 240 mg verapamil дневно) не е постигнат до задоволителен отговор.

Чернодробна недостатъчност



При пациенти с нарушена чернодробна функция ефекта на vegaramil 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 vegaramil дневно).

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.

Vegaramil 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 vegaramil 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 vegaramil 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 наличието 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

Vecaramil 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 vegaramil 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, фенobarбитал, карбамазепин:

Понижаване на плазмените нива на vegaramil 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 vegaramil.

4.6 Бременност и лактация

Бременност

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

Поради тези причини не се препоръчва използването на vegaramil 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

Vegaramil 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 vegaramil 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 на лечението, при повишаване на дозата, при смяна на терапията с друг лекарствен продукт и при едновременна употреба с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции.

Нежеланите реакции описани по-долу могат да се появят при лечение с Isortin.
При оценката на нежеланите реакции се използват следните определения за тяхната честота.

Много чести: $\geq 10\%$



Чести: $\geq 1\%$ - $< 10\%$
Нечести: $\geq 0.1\%$ - $< 1\%$
Редки: $\geq 0.01\%$ - $< 0.1\%$
Много редки: $< 0.01\%$, включително и индивидуални съобщения:

Нарушения на метаболизма

Нечести Намален глюкозен толеранс

Психични нарушения

Чести Умора, нервност

Нарушения на нервната система

Чести Световъртеж или замайване, парестезия, невропатия и тремор.

Много редки Екстрапирамидни симптоми (синдром на Parkinson, хореоатетоза, дистонични синдроми): опитът показва, че тези нежелани реакции изчезват след прекратяване на Isoptin.

Нарушения на сърдечно-съдовата система

Чести Развитие на сърдечна недостатъчност или обостряне на съществуваща. Прекомерно понижение на артериалното налягане и/или постурална хипотония, синусова брадикардия, 1-ва степен атриовентрикуларен блок, оток на глезените, зачервяване на кожата и лицето и чувство за топлина.

Нечести Сърцебиене, тахикардия, 2-ра и 3-та степен атриовентрикуларен блок.

Много редки Синусов арест с асистолия

Респираторни нарушения

Нечести Бронхоспазъм.

Нарушения на ухото и вестибларния апарат

Нечести Шум в ушите.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести Гадене, подуване, запек.

Нечести Повръщане.

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, еритромелалгия.
Редки	Пурпура.
Много редки	Ангионевротичн оток, синдром на <i>Stevens-Johnson</i> , фотодерматит.

Нарушения на мускулно-скелетната система

Редки	Артралгия, миалгия, мускулна слабост.
Много редки	Обостряне на миастения гравис, синдром на <i>Lambert-Eaton</i> , или на напреднала мускулна дистрофия на <i>Duchenne</i> .

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 <i>Isoptin</i> .
Много редки	Повишаване на нивата на пролактин, галакторея.

Общи нарушения

Чести	Главоболие.
-------	-------------

Забележка:

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

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране

Симптомите на предозиране с *vegaramil* 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 *vegaramil* са наблюдавани следните симптоми:

Замъгляване на съзнанието до степен на кома, тежка хипотония, брадиаритмия, тахиаритмия (напр. нодална аритмия с AV дисоциация и II-ра или III-та степен AV-блок, включително асистолия), хипергликемия, хипокалиемия, метаболитна ацидоза, хипоксия, кардиогенен шок с белодробен едем, чернодробна недостатъчност и гърчове. Има изолирани съобщения за случаи 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.



В случаите на отравяне с големи количества от формата с удължено освобождаване трябва да се има предвид, че лекарствения продукт може да продължи да се освобождава и да абсорбира от чревната лигавица повече от 48 часа след поглъщането.

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.

Брадиритмиите 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 vegaramil 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. Свързването с плазмените протеини на vegaramil е приблизително 90%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Продължително проучване с плъхове не даде доказателства за карциногенност на vegaramil.

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

Isoptin® SR, таблетки с удължено освобождаване от 120 mg

Пречистен авода, хипромелоза, макрогол 400, макрогол 6000, магнезиев стеарат (Ph. Eur.), микрокристална целулоза, монтангликолов восък, натриев алгинат, повидон (K=30), талк, титанов диоксид.

Isoptin® SR, таблетки с удължено освобождаване от 240 mg

Хинолиново жълто и индигокармин, алуминиеви соли, пречистена вода, хипромелоза, макрогол 400, макрогол 6000, магнезиев стеарат (Ph. Eur.), микрокристална целулоза, монтангликолов восък, натриев алгинат, повидон (K=30), талк, титанов диоксид.

6.2 Несъвместимости

Няма известни.

6.3 Срок на годност

Isoptin® SR, таблетки с удължено освобождаване от 120 mg

4 години.

Isoptin® SR, таблетки с удължено освобождаване от 240 mg

3 години.

6.4 Условия на съхранение

Да се съхраняват при температура до 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Isoptin® SR, таблетки с удължено освобождаване от 120 mg



Таблетки с удължено освобождаване х 20, х 50;

Isoptin® SR, таблетки с удължено освобождаване от 240 mg

Таблетки с удължено освобождаване х 20, х 30, х 50;

Блистери в картонена кутийка.

6.6 Инструкции за употреба

Таблетките с удължено освобождаване Isoptin SR, трябва да се вадят от блистера непосредствено преди употреба.

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® SR, таблетки от 120 mg с удължено освобождаване: 20030013

Isoptin® SR, таблетки от 240 mg с удължено освобождаване: 20030014

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

13.01.2003 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2004 год.

