

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	10030013/14
Разрешение №	15-05-2023
BG/MA/MP	62473-7
Одобрение №	/

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 Изоптин SR съдържа съответно 120 mg или 240 mg верапамил хидрохлорид (*Verapamil hydrochloride*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Изоптин SR 240 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 37,1 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Изоптин SR 120 mg - кръгли, двойно изпъкнали, бели на цвят таблетки, с лого "KNOLL" от едната страна и "120 SR" от другата страна.

Изоптин SR 240 mg – продълговати, светло зелени на цвят таблетки, с делителна черта от двете страни и триъгълно лого от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Изоптин е показан при възрастни, новородени, кърмачета, деца и юноши.

Изоптин е показан за лечение на исхемична болест на сърцето (състояния, характеризиращи се с недостатъчно снабдяване на сърдечния мускул с кислород), включващо:

- 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.

Изоптин е показан за лечение на нарушения на сърдечния ритъм при пароксизмална надкамерна тахикардия и предсърдно мъждене/трептене с бързо атрио-вентрикуларно провеждане (с изключение на синдромите на *Wolff-Parkinson-White* или *Lown-Ganong-Levine*).

Изоптин е показан за лечение на повишено артериално налягане (хипертония).

4.2 Дозировка и начин на приложение



Дозировка

Дозата на Изоптин трябва да бъде индивидуално определена в зависимост от тежестта на заболяването. Дългогодишният клиничен опит показва, че средната дневна доза при всички показания е между 240 и 360 mg. Дневната доза не трябва да превишава 480 mg при продължително приложение, въпреки че могат да се използват по-високи дози за кратък период от време. Няма ограничения относно продължителността на приложение. При продължително приложение, приемът на Изоптин не трябва да бъде преустановяван изведнъж. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата.

Възрастни

Ишемична болест на сърцето, пароксизмална надкамерна тахикардия и предсърдно мъждене/трептене:

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

Хипертония

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

Специална популация

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Изоптин са установени при деца

- до 6 годишна възраст: дневна доза от 80-120 mg Изоптин, приета в 2 до 3 отделни дози;
- 6-14 годишна възраст: дневна доза от 80-360 mg Изоптин, приета в 2 до 4 отделни дози.

Бъбречно увреждане

Наличните към момента данни са описани в точка 4.4. Изоптин трябва да се употребява с повишено внимание и при непрекъснато мониториране при пациенти с увредена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

При пациенти с увредена чернодробна функция, метаболизмът на лекарството 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 Изоптин. Следователно е необходимо повишено внимание при адаптиране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция и започване на лечението с ниски дози (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

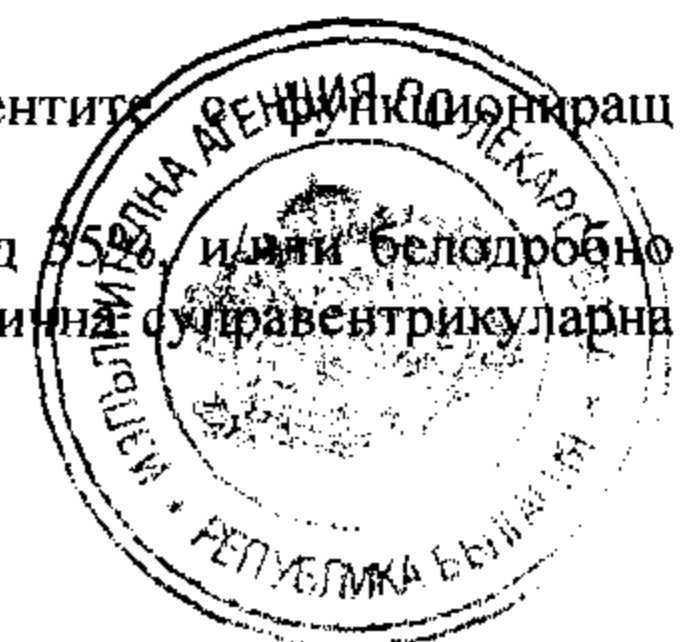
За перорално приложение.

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.

4.3 Противопоказания

Изоптин е противопоказан в случай на:

- свръхчувствителност към активното вещество (верапамил хидрохлорид) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- кардиогенен шок
- втора или трета степен атрио-вентрикуларен блок (с изключение на пациентите с функциониращ пейсмейкър)
- синдром на болния синусов възел (с изключение на пациентите с функциониращ пейсмейкър)
- сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване под 35%, и/или белодробно вклинено налягане над 20 mmHg (освен ако е причинено от вторична суправентрикуларна тахикардия изискваща терапия с верапамил)



- предсърдно мъждене/трептене при наличие на допълнителен проводен път (напр. синдром на Wolff-Parkinson-White, синдром на Lown-Ganong-Levine). Тези пациенти са с риск за развитие на камерна тахикардия, включително камерно мъждене, ако е приложен Изоптин.
- комбинация с ивабрадин (вж. точка 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Остър миокарден инфаркт

Да се използва с повишено внимание при остър миокарден инфаркт, усложнен с брадикардия, изразена хипотония или левокамерна дисфункция.

Сърдечен блок/Първа степен атрио-вентрикуларен блок/Брадикардия/Асистолия

Изоптин засяга атрио-вентрикуларния (AV) и синусовия възел (SA) и може да удължи атрио-вентрикуларното време на провеждане. Да се използва с повишено внимание, тъй като развитието на втора или трета степен AV блок (противопоказание) или унифасцикуларен, бифасцикуларен или трифасцикуларен бедрен блок изискват спиране на следващите дози Изоптин и прилагане на подходяща терапия, ако е необходимо.

Изоптин засяга AV и SA възела и може да предизвика втора или трета степен AV блок, брадикардия, и в много редки случаи асистолия. Това е по-вероятно да се случи при пациенти със синдром на болния синусов възел, по-често при възрастни пациенти.

Асистолията при пациенти, различни от тези със синдром на болния синусов възел обичайно е с кратка продължителност (няколко секунди или по-малко), със спонтанно възстановяване на ритъма на AV възела или нормалния синусов ритъм. Ако това не се случи незабавно, трябва да се започне веднага подходящо лечение. Вижте точка „Нежелани лекарствени реакции“.

Антиаритмици, бета-блокери

Взаимно потенциране на сърдечно-съдовите ефекти (по-висока степен на AV блок, в по-висока степен намаляване на сърдечната честота, отключване на сърдечна недостатъчност и потенциране на хипотония). Наблюдавана е асимптоматична брадикардия (36 удара/минута) с блуждаещ предсърден пейсмейкър при пациент, получаващ едновременно тимолол (бета-адренергичен блокер) капки за очи и перорален Изоптин.

Дигоксин

Да се намали дозата на дигоксин, ако дигоксин се прилага едновременно с Изоптин. Вижте точка 4.5.

Сърдечна недостатъчност

Пациенти със сърдечна недостатъчност с фракция на изтласкване по-висока от 35% трябва да бъдат компенсирани преди започване на лечение с Изоптин и трябва да бъдат лекувани адекватно по време на приема на Изоптин.

Хипотония

Интравенозният Изоптин често предизвиква понижаване на кръвното налягане под базовите нива, което често е преходно и асимптоматично, но може да се прояви като замаяност.

HMG-CoA редуктазни инхибитори („Статини“) - вижте точка 4.5.

Нарушения на невро-мускулното предаване

Изоптин трябва да се използва с повишено внимание при наличието на заболявания при които е засегнато невро-мускулното предаване (миастения гравис, синдром на Lambert-Eaton, наследствена мускулна дистрофия на Дюшен).

Други



Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че големи сравнителни изпитвания са показали, че увредената бъбречна функция няма ефект върху фармакокинетиката на Изоптин, при пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност, няколко съобщения посочват, че Изоптин трябва да се прилага с повишено внимание и строго наблюдение при пациенти с увредена бъбречна функция. Изоптин не може да бъде отделен от организма с хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко увредена чернодробна функция. (вж. също точка 4.2 и дозировка при чернодробно увреждане).

Помощни вещества

Натрий

Изоптин SR 120 mg: Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Изоптин SR 240 mg: Този лекарствен продукт съдържа 37,1 mg натрий на таблетка, еквивалентни на 1,9% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастни.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболитните *in vitro* изпитвания показват, че Изоптин се метаболизира от цитохром Р450 СYP3A4, СYP1A2, СYP2C8, СYP2C9 и СYP2C18. Установено е, че Изоптин е инхибитор на ензимите от групата на СYP3A4 и Р-гликопротеин (Р-гр). Съобщавани са клинично значими взаимодействия с инхибитори на СYP3A4, водещи до повишаване на плазмените нива на Изоптин, за разлика от индукторите на СYP3A4, които водят до понижаване на плазмените нива на Изоптин. Това налага проследяване на пациентите за наличието на лекарствени взаимодействия. Едновременното приложение на Изоптин и лекарство, което се метаболизира предимно от СYP3A4 или е субстрат на Р-гр, може да бъде свързано с повишаване на концентрацията на лекарството, което може да засили или удължи както терапевтичните ефекти, така и нежеланите лекарствени реакции на съпътстващото лекарство.

На таблицата по-долу са представени възможните лекарствени взаимодействия поради фармакокинетични причини:

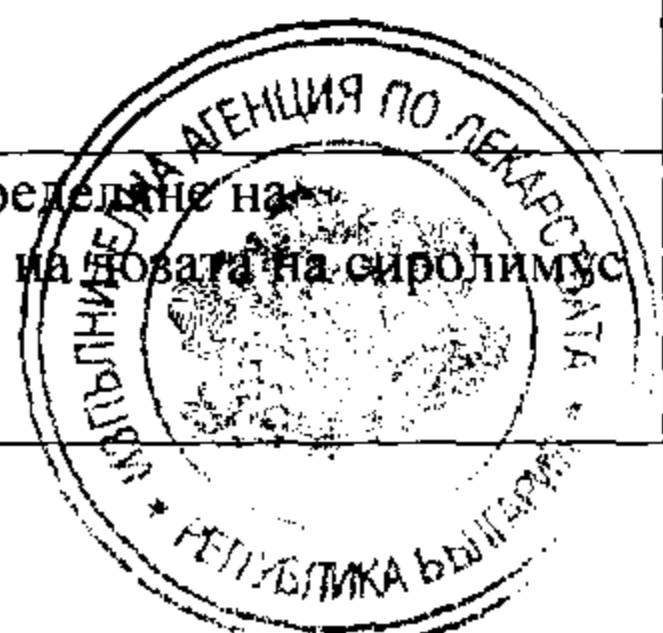
Възможни лекарствени взаимодействия		
Съпътстващ лекарствен продукт	Потенциален ефект върху Изоптин или съпътстващия лекарствен продукт	Коментар
Алфа-блокери		
Празозин	↑ C _{max} (~40%) на празозин, без ефект върху неговия полуживот	Допълнителен хипотензивен ефект
Теразозин	↑ AUC (~24%) и C _{max} (~25%) на теразозин	
Антиаритмици		



Флекаинид	Минимален ефект върху плазмения клирънс на флекаинид (<~10%); без ефект върху плазмения клирънс на Изоптин	Вижте точка „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“.
Хинидин	↓ перорален клирънс на хинидин (~35%)	Хипотония Белодробен оток може да се появи при пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
Антиастматични		
Теофилин	↓ перорален и системен клирънс с ~20%	Понижението на клирънса е било по-слабо при пушачи (~11%)
Антиконвулсанти / Антиепилептични		
Карбамазепин	↑ AUC (~46%) на карбамазепин при пациенти с рефрактерна парциална епилепсия	Повишени нива на карбамазепин. Това може да доведе до странични ефекти на карбамазепин като диплопия, главоболие, атаксия или замаяност.
Фенитоин	↓ плазмени концентрации на Изоптин	
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		
Колхицин	↑ AUC (~2,0 пъти) и C _{max} (~1,3 пъти) на колхицин	Намаление на дозата на колхицин (вижте продуктовата информация за колхицин)
Антиинфекциозни		
Кларитромицин	Възможно ↑ нивата на Изоптин	
Еритромицин	Възможно ↑ нивата на Изоптин	
Рифампицин	↓ AUC (~97%), C _{max} (~94%) и пероралната бионаличност (~92%) на Изоптин. Няма значима промяна в РК при интравенозно приложение на Изоптин	Може да се намали ефекта на понижаване на кръвното налягане
Телитромицин	Възможно ↑ нивата на Изоптин	
Антинеопластични		
Доксорубицин	↑ AUC (104%) и C _{max} (61%) на доксорубицин при перорално	При пациенти с дребноклетъчен карцином на белия дроб



	приложение на Изоптин	
	Няма значима промяна в РК на доксорубицин при интравенозно приложение на Изоптин	При пациенти с напреднали неоплазми
Барбитурати		
Фенобарбитал	↑ (~5-кратно) на пероралния клирънс на Изоптин	
Бензодиазепини и други анксиолитици		
Буспирон	↑ AUC, C _{max} ~3,4-пъти 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	Вижте точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“
Пропранолол	↑ AUC (~65%) и C _{max} (~94%) на пропранолол при пациенти със стенокардия	
Сърдечни гликозиди		
Дигитоксин	↓ общия телесен клирънс (~27%) и екстрареналния клирънс (~29%) на дигитоксин	
Дигоксин	При здрави лица: ↑ C _{max} (~44%), ↑C _{12h} (~53%), ↑ C _{ss} (~44%) и ↑ AUC (~50%) на дигоксин	Да се намали дозата на дигоксина. Вижте също точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“
H₂-рецепторни антагонисти		
Циметидин	↑ AUC на R- (~25%) и S- (~40%) на Изоптин и съответно ↓ клирънса на R-и S-верапамил	Циметидин намалява клирънса на Изоптин след интравенозно приложение на Изоптин.
Имунологични/Имуносупресори		
Циклоспорин	↑ AUC, C _{ss} , C _{max} с около ~45% на циклоспорин	
Еверолимус	Еверолимус: ↑ AUC (~3,5-пъти) и ↑ C _{max} (~2,3-пъти); Изоптин: ↑ C _{trough} (~2,3-пъти)	Може да са необходими определяне на концентрации и адаптиране на дозата на еверолимус
Сиролимус	Сиролимус ↑ AUC (~2,2-пъти); S-верапамил ↑ AUC (~1,5-пъти)	Може да са необходими определяне на концентрации и адаптиране на дозата на сиролимус



Такролимус	Възможно ↑ нивата на такролимус	
Липидо-понижаващи лекарства (HMG-CoA редуктазни инхибитори)		
Аторвастатин	Възможно ↑ нивата на аторвастатин ; ↑ AUC с ~43% на Изоптин	Следва допълнителна информация
Ловастатин	Възможно ↑ нивата на ловастатин; ↑ AUC (~63%) и C _{max} (~32%) на Изоптин	
Симвастатин	↑ AUC (~2,6-кратно), C _{max} (~4,6-кратно) на симвастатин	
Антагонисти на серотониновите рецептори		
Амлотриптан	↑ AUC (~20%) и ↑ C _{max} (~24%) на амлотриптан	
Урикозурични		
Сулфинпиразон	↑ пероралния клирънс (~3-кратно) и ↓ бионаличността (~60%) на Изоптин Няма промяна в РК при интравенозно приложение на Изоптин	Може да се намали ефекта на понижаване на кръвното налягане
Антикоагуланти		
Дабигатран	Верапамил – лекарствена форма с незабавно освобождаване: ↑ дабигатран (C _{max} с около 180 %) и AUC (с около 150%) Верапамил – лекарствена форма с удължено освобождаване: ↑ дабигатран (C _{max} с около 90 %) и AUC (с около 70%)	Рискът от кървене може да се увеличи. Може да е необходимо да се намали дозата на дабигатран, когато се приема заедно с перорален верапамил (вижте указанията за дозиране на дабигатран).
Други директно действащи перорални антикоагуланти (DOACs)	Повишената абсорбция на DOACs, тъй като те са субстрати на P-гр, и ако е приложимо, също така намаленото елиминиране на DOACs, които се метаболизират от CYP3A4, може да повиши системната бионаличност на DOACs.	Някои данни предполагат възможно повишаване на риска от кървене, особено при пациенти с допълнителни рискови фактори. Може да е необходимо да се намали дозата на DOAC, когато се приема с верапамил (вижте указанията за дозиране на DOACs).



<i>Друго кардиологично лечение</i>		
Ивабрадин	Едновременната употреба с ивабрадин е противопоказана поради ефекта на верапамил за допълнително забавяне на сърдечната честота спрямо ивабрадин.	Вижте точка 4.3 „Противопоказания“
<i>Други</i>		
Сок от грейпфрут	↑ AUC на R- (~49%) и S- (~37%) верапамил и ↑ C _{max} на R- (~75%) и S- (~51%) верапамил	Времето на полуживот и бъбречният клирънс не са засегнати. Сок от грейпфрут не трябва да се приема с Изоптин.
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

Противовирусни лекарствени продукти срещу HIV

Вследствие на метаболитния инхибиторен потенциал на някои от противовирусните лекарствени продукти при HIV, като ритонавир, плазмените концентрации на Изоптин могат да се повишат. Необходимо е повишено внимание или намаляване дозата на Изоптин.

Литий

Докладвана е повишена чувствителност към ефектите на лития (невротоксичност) по време на едновременна терапия с Изоптин и литий без да има промяна или повишаване на серумните нива на лития. Обаче добавянето на Изоптин е довело до намаляване на серумните нива на лития при пациенти, които получават хроничен стабилен перорален литий. Пациенти, които получават двете лекарства трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Невро-мускулни блокери

Клинични данни и проучвания при животни показват, че ефектът на невро-мускулните блокери (кураре-подобен и деполяризиращ) може да бъде потенциран от Изоптин. Може да е необходимо да се понижи дозата на Изоптин и/или дозата на невро-мускулния блокер, когато се използват едновременно.

Ацетилсалицилова киселина

Повишена склонност към кървене.

Етанол (алкохол)

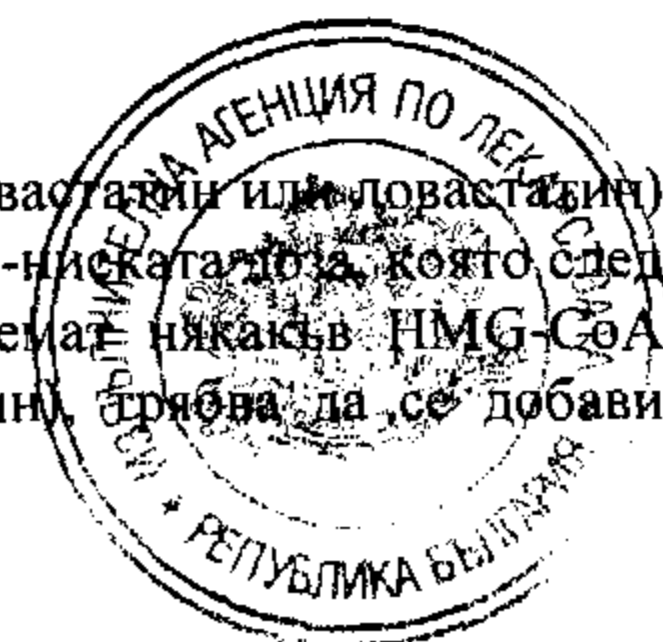
Повишаване на плазмените нива на етанола.

Метформин

Едновременното приложение на верапамил с метформин може да намали ефикасността на метформин.

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Лечението с HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин, аторвастатин или ловастатин) при пациенти, които приемат Изоптин, 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 (напр. симвастатин, аторвастатин или ловастатин), трябва да се добави



Изоптин, е необходимо обмисляне на възможността за понижаване дозата на статина и последващо ново титриране според серумните концентрации на холестерола.

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

Антихипертензивни лекарства, диуретици, вазодилататори
Потенциране на хипотензивния ефект.

Дабигатран

При едновременно приложение на перорален верапамил с дабигатран етексилат (150 mg), който е субстрат на P-гликопротеин, се увеличават C_{max} и AUC на дабигатран, но степента на тази промяна се различава в зависимост от времето между приемите и лекарствената форма на верапамил. Едновременното приложение на верапамил 240 mg с удължено освобождаване по едно и също време с дабигатран етексилат води до увеличена експозиция на дабигатран (увеличение на C_{max} с около 90% и на AUC с около 70%).

Препоръчва се строго клинично наблюдение, когато верапамил се комбинира с дабигатран етексилат и особено в случай на кървене, най-вече при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Тератогенни ефекти

Няма достатъчно данни от адекватни и добре-контролирани изпитвания за употребата на Изоптин при бременни жени. Проучванията при животни не показват директно или индиректно увреждащи ефекти по отношение на репродуктивна токсичност. Поради това, че репродуктивните проучванията при животни не винаги са показателни за отговора при хора, Изоптин трябва да се използва по време на бременност само в случаите на абсолютна необходимост (вж. точка 5.3).

Кърмене

Изоптин преминава през плацентата и е измерен в кръвта от пълната връв.

Изоптин/метаболити се отделя в човешката кърма. Ограничени данни при хора при перорално приложение на Изоптин са показали, че относителната доза на Изоптин при кърмачето е ниска (0,1-1% от майчината перорална доза) и използването на Изоптин може да е съвместимо с кърменето.

Рискът за новороденото/кърмачето не може да бъде изключен. Поради възможността за сериозни нежелани лекарствени реакции при кърмачета, Изоптин трябва да се използва по време на кърменето само, ако е от съществено значение за здравословното състояние на майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради антихипертензивния си ефект и в зависимост от индивидуалната чувствителност, Изоптин може да повлияе реакциите до степен да наруши 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 едновременното консумиране на алкохол. Изоптин може да повиши нивата на алкохол в кръвта и да забави неговото елиминиране. Следователно ефектите на алкохола може да бъдат засилени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следващите нежелани лекарствени реакции са докладвани с Изоптин от клинични изпитвания, пост-маркетинговите наблюдения или клинични изпитвания фаза IV и са представени съгласно



системо-органната класификация. Честотата се дефинира 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 ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са били главоболие, замаяност, стомашно-чревни нарушения (гадене, констипация и коремна болка), както и брадикардия, тахикардия, палпитации, хипотония, горещи вълни, периферен оток и умора.

Нежелани лекарствени реакции, докладвани от клинични изпитвания с Изоптин и пост-маркетинговите наблюдения:

MedDRA-база данни на системо-органни класове	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност		Парестезии Тремор	Екстрапирамидни нарушения, парализи (тетрапарализа) ¹ Припадъци
Нарушения на метаболизма и храненето				Хиперкалиемия
Психични нарушения			Сънливост	
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус	Вертиго
Сърдечни нарушения	Брадикардия	Палпитации Тахикардия		Атрио-вентрикуларен блок (1-ва, 2-ра и 3-та степен), Сърдечна недостатъчност, Синусов арест, Синусова брадикардия, Асистолия
Съдови нарушения	Хипотония Горещи вълни			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Бронхоспазъм, Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Запек	Коремна болка	Повръщане	Дискомфорт в областта на корема, Хиперплазия на венците, Илеус
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Хиперхидроза	Ангиедем, Синдром на Стивънс-Джонсън, Еритема мултиформе, Алоpecia, Сърбеж, Пурпура, Макулопапуларен обрив, Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Артралгия Мускулна слабост Миалгия



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Еректилна дисфункция Гинекомастия Галакторея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Умора		
Изследвания				Повишение на чернодробните ензими Повишение на пролактина в кръвта

¹По време на пост-макретинговия период е докладван един случай на парализа (тетрипареза) свързана с едновременното приложение на Изоптин и колхицин. Това може да се дължи на преминаването на колхицин през кръвно-мозъчната бариера в резултат на инхибиране на CYP3A4 и P-гр от Изоптин. Вижте точка „Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

Лечението при предозиране на Изоптин трябва да бъде предимно поддържащо и индивидуализирано. Бета-адренергична стимулация и/или парентералното прилагане на калций инжекции (калциев хлорид) са били ефективно използвани при лечение на преднамерено предозиране с перорален Изоптин. Клинично значимите хипотензивни реакции или високостепенен AV блок трябва да се лекуват с вазопресорни лекарства или поставяне на пейсмейкър, съответно. При асистолията трябва да се използват обичайните мерки, включително бета-адренергична стимулация (напр. изопротеренол хидрохлорид), други вазопресорни лекарства или кардио-пулмонална реанимация.

Поради възможността за забавена абсорбция при приложението на формите с удължено освобождаване, пациентите трябва да бъдат под наблюдение и хоспитализация до 48 часа. Изоптин не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: селективни блокери на калциевите канали с преки ефекти върху сърцето, фенилалкиламинови деривати; АТС код: C08DA01.

Верапамил хидрохлорид е бял или практически бял кристален прах. На практика е без миризма и има горчив вкус. Разтваря се във вода, напълно се разтваря в хлороформ, частично в алкохол и на практика е неразтворим в етер.

Химичното име на верапамил хидрохлорид е бензенацетонитрил, α -[3-[2-(3,4-диметоксифенил)етил] метиламинол] пропил]-3,4-диметокси- α -(1-метилетил) хидрохлорид.

Молекулната му маса е 491,07 и има следната химическа формула: $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$.

Механизъм на действие

Верапамил хидрохлорид блокира трансмембранното навлизане на калциевите йони (възможно да инхибира и натриевия йон) в проводните и контрактилни мускулните клетки на сърцето и гладкомускулните клетки на съдовете. Изглежда че антиаритмичния ефект на верапамил се дължи на неговите ефекти върху бавните канали в клетките на сърдечната проводна система.

Фармакодинамични ефекти

Електрическата активност през сино-атриалния (SA) и атрио-вентрикуларния (AV) възел зависи в значителна степен от калциевия инфлукс през бавните канали. Чрез инхибиране на този инфлукс, верапамил забавя AV провеждането и удължава ефективния рефракторен период в AV възела, по начин свързан с честотата. Този ефект довежда до намаляване на вентрикуларната честота при пациенти с предсърдно трептене и/или предсърдно мъждене и до бърз вентрикуларен отговор. Чрез прекъсване на риентри механизма на AV възела, верапамил може да възстанови нормалния синусов ритъм при пациенти с пароксизмална вентрикуларна тахикардия, включително Wolff-Parkinson-White синдром. Верапамил няма ефекти върху проводимостта на допълнителните байпас пътища.

Клинична ефикасност и безопасност

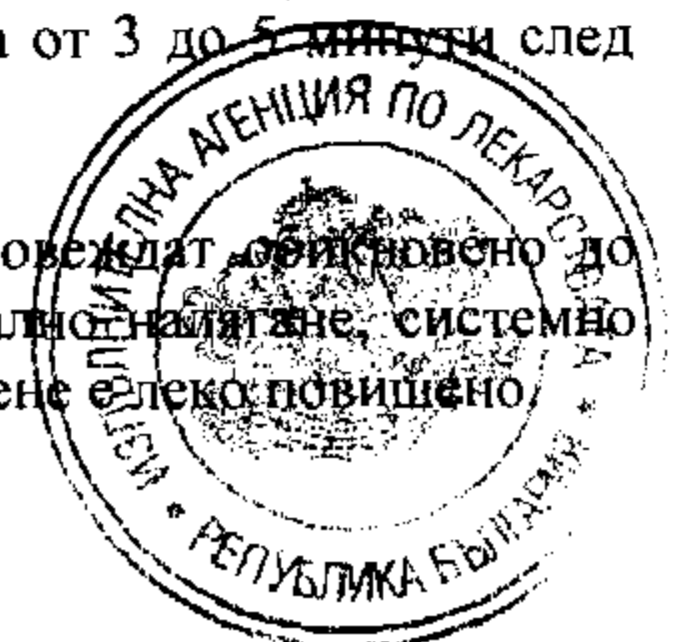
Верапамил не променя нормалния предсърден акционен потенциал или интра-вентрикуларното време на провеждане, но потиска амплитудата, скоростта на деполяризация и провеждането в потиснатите предсърдни влакна.

В изолирано сърце на заек, концентрациите на верапамил, които значително повлияват влакната на SA възела или влакната в долните и средни области на AV възела имат много малък ефект върху влакната в долния AV възел (NH област) и нямат ефект върху предсърдните акционни потенциали или върху влакната на снопа на His.

Верапамил не предизвиква периферен артериален спазъм, нито пък променя общите серумните нива на калций.

Верапамил намалява следнатоварването и миокардния контрактилитет. При повечето пациенти, включително тези с органични сърдечни заболявания, отрицателното инотропно действие на верапамил се компенсира чрез намаляване на следнатоварването, като сърдечния индекс обичайно не е намален, но при пациенти с умерена до тежка сърдечна дисфункция (белодробно вклинено налягане над 20 mmHg, фракция на изтласкване под 30%) може да се наблюдава остро влошаване на сърдечната недостатъчност. Пикът на терапевтичния ефект се появява от 3 до 5 минути след болус инжекция на верапамил.

Най-често използваните интравенозни дози от 5 до 10 mg верапамил довеждат обикновено до преходно, асимптоматично намаляване на нормалното системно артериално налягане, системно съдово съпротивление и контрактилитет; левокамерното налягане на пълнене е леко повишено.



5.2 Фармакокинетични свойства

Верапамил хидрохлорид е рацемична смес, състояща се от равни части на R-енантиомер и S-енантиомер. Верапамил се метаболизира екстензивно. Норверапамил е един от 12 метаболити, откриващи се в урината, Норверапамил има 10 до 20% от фармакологичната активност на верапамил и представлява 6% от екскретираното лекарство. Равновесните плазмени концентрации на норверапамил и верапамил са подобни. Равновесното състояние след многократни, веднъж дневно дози се достига след 3 до 4 дни.

Абсорбция

Над 90% от верапамил се абсорбира бързо в тънките черва след перорално приложение. Средната системна бионаличност на непромененото вещество след еднократна доза верапамил с незабавно освобождаване е 23%, а тази на верапамил с удължено освобождаване е приблизително 32%, което се дължи на екстензивния метаболизъм при първо преминаване през черния дроб. При многократно приложение бионаличността е около два пъти по-висока. Пикови плазмени нива на верапамил се достигат 1 до 2 часа след приложението на формите с незабавно освобождаване и 4 до 5 часа след прилагане на формите с удължено освобождаване. Пиковите плазмени концентрации на норверапамил се достигат приблизително 1 и 5 часа след прилагане на формите с бързо и забавено освобождаване, съответно. Наличието на храна няма ефект върху бионаличността на верапамил.

Разпределение

Изоптин е широко разпределен в тъканите на тялото, обемът на разпределение е между 1,8–6,8 l/kg в здрави лица. Свързването с плазмените протеини е приблизително 90%.

Биотрансформация

Верапамил се метаболизира екстензивно. *In vitro* метаболитни проучвания показват, че Изоптин се метаболизира чрез цитохром P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. При здрави мъже, перорално приложения верапамил се метаболизира екстензивно в черния дроб, с установени 12 метаболити, повечето от които в много ниски концентрации. Основните метаболити са идентифицирани като различни N и O-деалкилирани продукти на верапамил. От тези метаболити, само норверапамил има значим фармакологичен ефект (приблизително 20% от изходното съединение), което е наблюдавано в проучване с кучета.

Елиминиране

След интравенозна инфузия, верапамил се елиминира би-експоненциално, с ранна бърза разпределителна фаза (полуживот около 4 минути) и бавна елиминационна терминална фаза (полуживот около 2 до 5 часа).

След перорално приложение времето на полуелиминиране е 3 до 7 часа. За 24 часа с урината се екскретират 50% от приложената доза, а в рамките на 5 дни - 70% от приложената доза. До 16% се екскретират с изпражненията. Около 3 до 4% от екскретираното през бъбреците лекарство е в непроменен вид. Общият клирънс на верапамил е почти толкова висок колкото чернодробния кръвен поток, приблизително 1 l/h/kg (в интервал 0.7-1,3 l/h/kg).

Специални популации

Педиатрична популация

Налична е ограничена информация за фармакокинетиката в педиатрична популация. След интравенозно дозиране, средният полуживот на верапамил е бил 9,17 часа и средният клирънс е бил 30 l/h, докато той е около 70 l/h за възрастен с тегло 70 kg. Равновесните плазмени концентрации в известна степен са по-ниски в педиатричната популация след перорално дозиране, в сравнение с тези при възрастни.

Пациенти в старческа възраст



Възрастта може да повлияе фармакокинетиката на верапамил при пациенти с хипертония. Елиминационният полуживот може да бъде удължен при пациенти в старческа възраст. Установено е, че антихипертензивният ефект на верапамил не е свързан с възрастта.

Бъбречна недостатъчност

Нарушената бъбречна функция няма ефект върху фармакокинетиката на верапамил, както е показано в сравнителни проучвания при пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност и лица със здрави бъбреци. Верапамил и норверапамил не се отстраняват значимо с хемодиализа.

Чернодробна недостатъчност

Полуживотът на верапамил е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция, дължащо се на ниския перорален клирънс и големия обем на разпределение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са репродуктивни проучвания при зайци и плъхове при перорални дози верапамил до 180 mg/m²/ден и 360 mg/m²/ ден (в сравнение с максимална препоръчителна дневна доза при хора 300 mg/m²) и те не са показали данни за тератогенност. При плъхове, обаче, доза, подобна на тази клинична доза (360 mg/m²) е ембриотоксична и е забавила растежа и развитието на плода. Тези ефекти настъпват при наличие на токсичност за майката (която води до намалена консумация на храна и забавяне наддаването на тегло на майката). Доказано е също, че тази перорална доза е причинила хипотония при плъхове. Адекватни и добре контролирани проучвания не са провеждани при бременни жени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Изоптин SR 120 mg

Микрокристална целулоза, Ph. Eur.
Натриев алгинат, Ph. Eur.
Повидон, Ph. Eur.
Магнезиев стеарат, Ph. Eur.
Етанол, безводен, Ph. Eur., не се намира в крайния продукт
Пречистена вода, Ph. Eur.
Хипромелоза тип 2910, Ph. Eur.
Макрогол тип 400, Ph. Eur.
Макрогол тип 6000, Ph. Eur.
Талк, Ph. Eur.
Титанов диоксид E171, Ph. Eur.
Планински гликолов восък, DAB

Изоптин SR 240 mg

Микрокристална целулоза, Ph. Eur.
Натриев алгинат, Ph. Eur.
Повидон, Ph. Eur.
Магнезиев стеарат, Ph. Eur.
Пречистена вода, Ph. Eur.
Хипромелоза тип 2910, Ph. Eur.
Макрогол тип 400, Ph. Eur.
Макрогол тип 6000, Ph. Eur.
Талк, Ph. Eur.
Титанов диоксид E171, Ph. Eur.
Хинолиново жълто и индигодин алуминиев лак E104 + E132 (премикс за филмовото покритие)
Планински гликолов восък, DAB



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Изоптин SR 120 mg - 2 години

Изоптин SR 240 mg - 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Майлан ЕООД
Офис сграда „Сердика офиси“
бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Изоптин SR 120 mg № 20030013 от 13.01.2003 г.

Изоптин SR 240 mg № 20030014 от 13.01.2003 г.

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

Дата на първо разрешаване: 13 януари 2003 г.

Дата на последно подновяване: 31 март 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



04/2023

