

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Код Рък. № 9700338

Разрешение № В6/ММ/Мр-53733

15. 02. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Изокор 2,5 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
 Isocor 2,5 mg/ml solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml съдържа активно вещество верапамил хидрохлорид (verapamil hydrochloride) 5 mg.
 За пълния списък на помощните вещества, вж. точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
 Изокор инжекционен разтвор е безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на пароксизмална надкамерна тахикардия и намаляване на камерната честота при предсърдно трептене/мъждене.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Начална доза от 5 mg се прилага бавно интравенозно за 2 минути при непрекъснато наблюдение на пациента, по възможност под непрекъснат ЕКГ контрол и контрол на артериалното налягане. При необходимост (например пароксизмална тахикардия) могат да се приложат още 5 mg, 5-10 минути след началната доза.

Педиатрична популация

Прилага се само под непрекъснат ЕКГ контрол при педиатрични пациенти.

Новородени: 0,1 – 0,2 mg/kg тегло (обикновено единична доза от 0,75-2 mg).
 Деца на възраст от 1 до 15 години: 0,1 – 0,3 mg/kg тегло (обикновено единична доза от 2 – 5 mg).

При липса на отговор, повторна доза може да бъде приложена 30 минути след началната. Често състоянията се овладяват при прилагане на ниските дози. Инжекционното приложение на верапамил трябва да се прекрати при настъпване на желанния ефект.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

За намаляване риска от нежелани ефекти дозата трябва да се приложи за 3 минути, вместо за 2 минути.

Пациенти с увредена чернодробна и бъбречна функция

При пациенти със значително увредена чернодробна и бъбречна функция ефектът на единична доза верапамил не е засилен, но действието му може да се удължи.



При терапия с бета-блокери, вижте точка 4.3 и 4.4.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Кардиогенен шок;
- Остър инфаркт на миокарда с усложнения (брадикардия, хипотония, левостранна сърдечна недостатъчност);
- AV блок II или III степен (освен при пациенти с поставен пейсмейкър);
- SA блок;
- Синдром на болния синусов възел (освен при пациенти с поставен пейсмейкър);
- Некомпенсирана сърдечна недостатъчност;
- Брадикардия при по-малко от 50 удара в минута;
- Хипотония (по-малко от 90 mm Hg систолично налягане);
- Едновременно интравенозно приложение на бета-блокери;
- Едновременно приложение с ивабрадин (виж т. 4.5);
- Бременност (освен в случаите, когато е жизнено необходимо).

Предсърдно трептене и/или мъждене и наличие на допълнителни проводни пътища в миокарда (например WPW-синдром,) може да доведе до повишено предаване по допълнителните пътища и до поява на камерна тахикардия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Верапамил повлиява провеждането на импулса, затова е необходимо да се прилага с повишено внимание при брадикардия или AV блок I степен. Верапамил може да повлияе контрактилитета на лявата сърдечна камера; този ефект обикновено не е от значение, но може да отключи или да влоши съществуваща сърдечна недостатъчност. Затова при пациенти със сърдечна недостатъчност или със съмнение за такава, лечението с верапамил трябва да се провежда на фона на оптимизирана терапия (например с дигиталисови гликозиди).

Въпреки че увредената бъбречна функция няма ефект върху фармакокинетиката му, верапамил трябва да се прилага с повишено внимание и при строго наблюдение на такива пациенти. Верапамил не може да бъде отделен от организма чрез хемодиализа.

Терапията с HMG-CoA редуктазни инхибитори при пациенти приемащи верапамил изисква повишено внимание. При тези пациенти лечението трябва да започне с най-ниската възможна доза и да се покачва чрез титриране. Ако се започва терапия с верапамил на пациенти, които вече приемат HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин, аторвастатин или ловастатин) трябва да се има предвид продуктовата информация на съответния продукт.

Необходимо е да се назначава с внимание при състояния, свързани с нарушения на нервно-мускулното провеждане (миастения гравис, синдром на Lambert-Eaton, напреднала мускулна дистрофия на Duchenne).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В редки случаи, например при пациенти с тежка кардиомиопатия, застойна сърдечна недостатъчност или наскоро прекаран инфаркт на миокарда, едновременното приложение на интравенозен верапамил хидрохлорид и интравенозни бета-блокери или дизопирамид, води до появата на сериозни нежелани реакции.

При едновременно приложение на верапамил с антидренергични продукти засилва техния антихипертензивен ефект.



Метаболитните *in vitro* изпитвания показват, че верапамил 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). Съобщавани са клинично значими взаимодействия с инхибитори на CYP3A4, водещи до повишаване на плазмените нива на верапамил, за разлика от индукторите на CYP3A4, които водят до понижаване на плазмените му нива. Това налага проследяване на пациентите за наличието на лекарствени взаимодействия.

По-долу са представени възможните лекарствени взаимодействия с верапамил:

Ацетилсалицилова киселина

При едновременно приложение с ацетилсалицилова киселина се наблюдава повишена склонност към кървене.

Ивабрадин

Приложението на верапамил едновременно с ивабрадин е противопоказано, тъй като води до допълнително понижаване на сърдечната честота (виж точка 4.3).

Алфа-блокери

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на празозин и теразозин и може да засили техния антихипертензивен ефект.

Антиаритмици

Верапамил може минимално да намали плазмения клирънс на флекаинид, докато флекаинид няма ефект върху плазмения клирънс на верапамил.

Верапамил може да увеличи плазмените концентрации на хинидин.

Приложението на верапамил едновременно с антиаритмични средства води до взаимно потенциране на сърдечно-съдовите ефекти (повишаване на степента на AV-блок, понижаване на сърдечната честота, поява на сърдечна недостатъчност, хипотония). Едновременното приложение на верапамил и антиаритмици трябва да става с повишено внимание, независимо от пътя на приложение.

Антиконвулсанти

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на карбамазепин при едновременното им приложение, както и да се появят нежелани ефекти като диплопия, главоболие, атаксия или замаяване. Верапамил може да повиши плазмените концентрации и на фенитоин.

Антидепресанти

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на имипрамин.

Антинфекциозни

Рифампицин може да намали плазмените концентрации на верапамил, което да доведе до отслабване на хипотоничният му ефект. Еритромицин, кларитромицин и телитромицин може да повишат плазмените концентрации на верапамил.

Антинеопластични

Не се наблюдават сериозни изменения на фармакокинетичните параметри на доксорубицин при интравенозно приложение на верапамил.

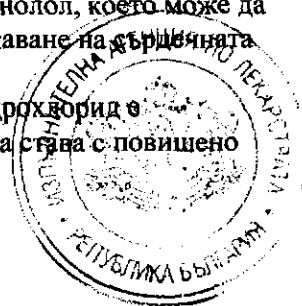
Барбитурати

Фенобарбитал може да намали плазмените концентрации на верапамил.

Бета-блокери

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на метопролол и пропранолол, което може да доведе до взаимно потенциране на сърдечно-съдовите ефекти (AV-блок, понижаване на сърдечната честота, поява на сърдечна недостатъчност, хипотония).

Едновременното интравенозно приложение на бета-блокери и верапамил е противопоказано, а приложението му с орални форми на бета-блокери трябва да става с повишено внимание.



Сърдечни гликозиди

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на дигитоксин и дигоксин. Доказано е, че верапамил увеличава серумната концентрация на дигоксин и трябва да се подхожда внимателно по отношение на риска от дигиталисова интоксикация. Нивото на дигиталис трябва да бъде определено и при необходимост да се намали дозата на гликозида.

Колхицин

Колхицин е субстрат на CYP3A4 и ефлуксияния транспортер P-гликопротеин (P-gp). Известно е, че верапамил инхибира CYP3A4 и P-gp, което може да доведе до повишена експозиция на колхицин. Едновременното приложение на верапамил и колхицин не се препоръчва.

H₂-рецепторни антагонисти

След интравенозното му приложение плазмените концентрации на верапамил могат да се повишат от циметидин.

НIV антивирусни препарати

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

Имуносупресанти

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус.

Инхалаторни анестетици

Инхалаторни анестетици използвани едновременно с интравенозен верапамил трябва да се титрират внимателно за да се избегне взаимното потенциране на сърдечно-съдовите ефекти (AV-блок, понижаване на сърдечната честота, поява на сърдечна недостатъчност, хипотония).

Липидо-понижаващи средства

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на аторвастатин, ловастатин и симвастатин.

Терапията с HMG-CoA редуктазни инхибитори при пациенти приемащи верапамил трябва да започне с най-ниската възможна доза и да се покачва чрез титриране. Ако се започва терапия с верапамил на пациенти, които вече приемат HMG-CoA редуктазни инхибитори (аторвастатин, ловастатин и симвастатин), тяхната доза трябва да се намали и да се ретитрира в зависимост от нивата на холестерола в кръвта.

Аторвастатин доказано увеличава нивата на верапамил. Въпреки липсата на директни *in-vivo* клинични доказателства, има голяма вероятност верапамил значително да повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, така както тази на ловастатин и симвастатин. Едновременното приложение на аторвастатин и верапамил трябва да става с повишено внимание.

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

Литий

Серумните нива на лития могат да бъдат намалени. Въпреки това чувствителността към ефектите на лития (невротоксичност) може да бъде засилена.

Лекарства блокиращи нервно мускулното предаване при анестезия

Ефектите могат да бъдат засилени.

Лекарства, които се свързват с плазмените протеини



Верапамил се свързва във висока степен с плазмените протеини и заради това трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти третирани с други лекарства, които се свързват с плазмените протеини.

Антагонисти на серотониновите рецептори

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на алмотриптан.

Теофилин

Верапамил може да повиши плазмените концентрации на теофилин.

Урикозурични

Сулфинпиразон може да намали плазмените концентрации на верапамил, което може да доведе до намаляване на антихипертензивния му ефект.

Метформин

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

Други

Продуктите с жълт кантарион може да намалят плазмените концентрации на верапамил, докато сокът от грейпфрут може да ги увеличи.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Въпреки че проучванията върху животни не показват тератогенни ефекти, по време на първия триместър на бременността, верапамил може да се използва само в случай на категорична необходимост.

Верапамил преминава плацентарната бариера и може да бъде измерен в кръвта от пъпната връв при раждане.

Кърмене

Верапамил се екскретира в майчината кърма. Ограничени данни от приложението на перорални дози показват, че релативната доза при кърмачето е ниска (около 0,1 - 1 % от майчината перорална доза) и, че използването на верапамил по време на кърмене е възможно. Няма данни за приложението на интравенозен верапамил при кърмачки.

Поради възможни сериозни нежелани реакции у кърмачето, верапамил трябва да се използва по време на лактацията само при категорична необходимост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Индикациите, при които се прилага Изокор инжекционен разтвор, изключват шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система орган-клас. Честотата по MedDRA отговаря на: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), и такива с неизвестна честота.

Система орган-клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Световъртеж Главоболие
Сърдечно съдови		



нарушения		
	Чести	Брадикардия Хипотония
	Нечести	Тахикардия
Стомашно-чревни нарушения		
	Нечести	Повръщане коремна болка

Докладвани са случаи на гърчове по време на приложение на интравенозен верапамилон хидрохлорид.

Докладвани са редки случаи на свръхчувствителност, бронхоспазм придружен със сърбеж и уртикария.

Други реакции докладвани по време на пост-маркетинговия период и на клиничните проучвания фаза IV:

Психични нарушения: докладвани са редки случаи на нервност.

Нарушения на нервната система: екстрапирамидни нарушения, сънливост.

Нарушения на ухото и лабиринта: вертиго.

Сърдечно съдови нарушения: намаляване на контрактилността на миокарда. Докладвани са редки случаи на AV-блок II-III степен, много рядко стигащи до асистолия. Асистолията обикновено е временна и сърдечната дейност се възстановява спонтанно след няколко секунди, под формата на синусов ритъм. Ако е необходимо, се предприемат мерки като при предозиране (описани в т. 4.9). Рядко са докладвани случаи на топли вълни.

Стомашно-чревни нарушения: Рядко е наблюдавана гингивална хиперплазия след продължителен прием, която е напълно възвратима след спиране на медикамента. Докладвани са и редки случаи на повръщане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: синдром на Stevens-Johnson, еритема и хиперхидроза.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: В много редки случаи е наблюдавана гинекомастия при продължително лечение на мъже в напреднала възраст. Тази реакция е напълно възвратима след спиране на медикамента.

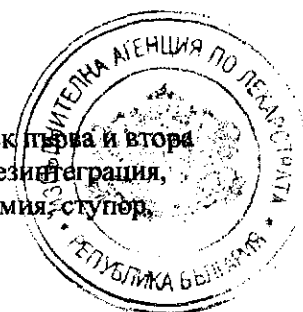
Изследвания: Много рядко по време на лечение с верапамил, могат да се появят обратими нарушения на чернодробната функция, характеризирани се с повишаване на нивата на чернодробните ензими, трансaminaзите и алкалната фосфатаза. Това най-вероятно е реакция на свръхчувствителност.

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; тел.: +359 2 8903417; уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране включват хипотония, шок, загуба на съзнание, AV блок първа и втора степен (често под формата на феномен на Wenckebach) пълна AV блок и пълна дезинтеграция, асистолия, брадикардия до високостепенен AV блок и синусов арест, хипергликемия, ступор.



метаболитна ацидоза и остър респираторен дистрес синдром. След предозиране се е стигало и до летален изход.

Лечение: Лечението зависи от вида и тежестта на симптомите.

Специфичен антидот е калция. При необходимост може да се приложат 10-20 ml 10% разтвор на калциев глюконат i.v. (02.25-04.05 mmol), чрез многократни инжекции или непрекъснатата инфузия (например, 5 mmol/час). При остър сърдечно-съдов колапс следва да се приложат обичайните спешни мерки и последващо интензивно лечение. Верапамил хидрохлорид не може да се отстрани чрез хемодиализа. В случай на втора или трета степен AV блок, трябва да се приложи атропин, орципреналин, изопреналин и, ако е необходимо, терапия с пейсмейкър.

Ако има признаци на миокардна недостатъчност могат да се приложат допамин, добутамин, сърдечни гликозиди или калциев глюконат (10-20 ml 10% разтвор).

В случай на хипотония, след подходящо позициониране на пациента могат да се приложат допамин, добутамин или норадреналин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни блокери на калциевите канали, фенилалкиламинови производни, АТС код: C08DA01

Верапамил е калциев антагонист, който блокира навлизането на калциев йони в сърдечните мускулни клетки, в гладкомускулните клетки на артериите и в клетките на интракардиалната проводна система. Неговото влияние върху движението на калция в интракардиалната проводна система намалява спонтанната активност, скоростта на провеждане на импулса и увеличава рефрактерния период.

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, има 10 до 20% от фармакологичната активност на верапамил и представлява 6% от екскрегираното лекарство. Равновесните плазмени концентрации на норверапамил и верапамил са подобни.

Равновесното състояние се достига след 3 до 4 дни след многократно приложение веднъж дневно.

Разпределение

Верапамил 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 верапамил се метаболизира чрез цитохром P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. При здрави мъже, перорално приложеният 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).

Специални популации:



Педиатрична популация

Информацията за фармакокинетиката на верапамил при педиатрични пациенти е ограничена. След интравенозно приложение средния полуживот на верапамил е 9.17 часа, а средния клирънс 30 l/h, докато за 70 kg възрастен, той е 70 l/h.

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

Доказано е че верапамилевият хидрохлорид, приложен интравенозно, се метаболизира много бързо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Верапамил се отнася към средно токсичните вещества. При изпитване на субхронична токсичност той не предизвиква леталитет при експерименталните животни, но се наблюдават токсични ефекти и отклонения от нормалните стойности на лабораторните показатели. Хистологичните изследвания не показват промени в нормалната структура на паренхимните органи. При изпитванията на хронична токсичност върху кучета порода Beagle е установено, че верапамил в доза 30 mg/kg тегло или по-висока предизвиква увреждане на лещата, а в доза 62,5 mg/kg тегло - катаракта. Няма данни за тератогенни и ембриотоксични свойства на верапамил при експериментални проучвания върху животни. Не притежава мутагенен, съответно карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид, хлороводородна киселина, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Не е съвместим с алкални разтвори

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Да не се замразява!

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ампули от безцветно стъкло (с маркировка за отваряне – цветна точка или пръстен) по 2 ml
инжекционен разтвор в блистер от PVC фолио; 1 блистер в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Изокор е физикохимично съвместим с разтвор на Ringer, 5% Dextrose или 0,9% разтвор на NaCl и може да се приложи с всеки един от тях.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 9700338/11.06. 2003

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

Дата на първо разрешаване: 11.06. 2003
Дата на подновяване: 29.01.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2020

