

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ISOCOR 80 mg film-coated tablets
ИЗОКОР 80 мг филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
<i>Кратка характеристика на продукта - Приложение 1</i>
Към РУ <u>11-1420, 21.01.08</u>
Одобрено: <u>8/20.11.07</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа лекарствено вещество верапамил хидрохлорид (*verapamil hydrochloride*) 80 mg.

Помощни вещества: лактоза монохидрат, пшенично нишесте и др.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

- *Лечение и профилактика на исхемична болест на сърцето:*
 - хронична стабилна стенокардия;
 - нестабилна стенокардия;
 - вазоспастична стенокардия;
 - стенокардия след прекаран миокарден инфаркт при пациенти без сърдечна недостатъчност, когато не са показани бета-блокери.
- *Лечение и профилактика на ритъмни нарушения:*
 - пароксизмална суправентрикуларна тахикардия (с изключение на WPW-синдром), предсърдно мъждене/трептене с висока камерна честота.
- *Артериална хипертония.*
- *Хипертрофична обструктивна миокардиопатия*

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата е индивидуална и в зависимост от тежестта на заболяването варира обикновено от 240 mg до 360 mg дневно. Дозата трябва да се повишава постепенно, като не трябва да надвишава 480 mg дневно.

Таблетките се приемат перорално преди хранене несдъвкани с достатъчно количество вода. Не трябва да се приемат със сок от грейпфрут.

Исхемична болест на сърцето

Препоръчвана дневна доза 240–480 mg, разпределена в 3-4 приема.

Обичайната доза е по 80–120 mg 3 пъти дневно.

При пациенти със стенокардия след прекаран миокарден инфаркт верапамил се назначава след 7-ия ден (от началото на миокардния инфаркт).

Лечение и профилактика на ритъмни нарушения

Препоръчвана дневна доза 240–480 mg, разпределена в 3-4 приема в зависимост от тежестта на заболяването и терапевтичния отговор на пациента.

При пациенти с хронично предсърдно мъждене, провеждащи лечение с дигиталис, поддържащата доза е по-ниска, тъй като верапамил повишава плазмените нива на дигоксин.

Артериална хипертония

Обикновено началната доза при монотерапия е по 80 mg 3 пъти дневно, но при пациенти с по-изразено понижаване на артериалното налягане лечението може да започне с по-ниска доза - 40 mg 3 пъти дневно. Антихипертензивният ефект обикновено се проявява в рамките на първата седмица от началото на терапията.

Деца (само с нарушения в сърдечния ритъм)

Деца до 6-годишна възраст

Препоръчвана дневна доза 80–120 mg, разпределена в 2–3 приема.

Подходяща е лекарствена форма с по-малко количество активно вещество (40 mg verapamil)

Деца между 6 и 14-годишна възраст

Препоръчвана дневна доза 80–360 mg, разпределена в 2–4 приема.

Други категории пациенти

Пациенти над 65-годишна възраст и с увредена чернодробна функция

Препоръчваната доза е по 40 mg 3 пъти дневно. Повишаването на дозата трябва да се извършва през интервали от дни или седмици до достигане на оптимален терапевтичен отговор.

При продължително приложение лечението с верапамил не трябва да се прекъсва рязко. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Тежка левокамерна дисфункция /фракция на изтласкване < 30% или клинични симптоми на умерена или тежка застойна сърдечна недостатъчност/;
- Хипотония /сistolно налягане < 90 mm Hg/ или кардиогенен шок;
- Синдром на болния синусов възел (с изключение на пациенти с функциониращ кардиостимулатор);
- AV-блок II или III степен (с изключение на пациенти с функциониращ кардиостимулатор);
- Предсърдно трептене и/или мъждене и наличие на допълнителни проводни пътища в миокарда (WPW-синдром, LGL-синдром);
- Изразена брадикардия;
- Първи триместър на бременността и в периода на кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Верапамил притежава отрицателен инотропен ефект, който, като правило, се компенсира от вазодилатиращото му действие. Поради този факт е необходимо верапамил да бъде прилаган внимателно при пациенти със снижена помпена функция на сърцето, тъй като в тези случаи той може да доведе до клинични прояви на сърдечна недостатъчност, включително до застойна сърдечна недостатъчност и белодробен оток. Особено внимание и преценка на терапията се изисква при пациенти с умерена до изразена клинично сърдечна недостатъчност на терапия с бета-блокери. Лечението с верапамил на пациенти със сърдечна недостатъчност да се провежда на фона на оптимизирана терапия с дигиталисови гликозиди, диуретици и ACE-инхибитори.
- Необходимо е да се има предвид, че при отделни пациенти хипотензивният ефект на верапамил може да бъде по-силно изразен, поради което определянето на началната доза трябва да става индивидуално и чрез внимателно последващо титриране на дозата.
- При лечение с верапамил е необходимо да се има предвид съществуващия повишен риск от ускоряване на anterogradната проводимост по допълнителните проводни пътища в миокарда и до бърз камерен отговор, включително до камерно мъждене при отделни пациенти с пароксизмално или хронично предсърдно мъждене.
- При лечение с верапамил съществува риск от поява на брадикардия и AV-блок I степен. В тези случаи дозата на верапамил трябва да бъде намалена, а при наличие на AV-блок II или III степен лечението трябва да бъде прекратено.



- По време на лечение с верапамил е необходимо периодично проследяване на функционалните чернодробни показатели поради съществуващия риск от повишаване на трансминазите с или без повишаване на алкалната фосфатаза и билирубин.
- Верапамил потиска невро-мускулната проводимост. 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).
- Специално внимание изисква прилагането на верапамил като антиаритмично средство при деца, тъй като при тях по-лесно се появяват индуцирани от верапамил аритмии.
- Лекарственият продукт съдържа помощно вещество лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат лекарството.
- В състава на лекарствения продукт е включено пшенично нишесте. Пшеничното нишесте може да съдържа глютен, но само незначително количество и поради това се счита безопасно за хора с цьолиакия (глутенова ентеропатия).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- При едновременно приложение на верапамил и други антихипертензивни продукти (вазодилатори, ACE-инхибитори, диуретици, бета-блокери) антихипертензивният ефект се засилва, включително до развитие на колапс.
- Приложението на верапамил едновременно с антиаритмични средства (флекаинид, хинидин), инхалаторни анестетици, бета-блокери води до взаимно потенциране на сърдечно-съдовите ефекти (повишаване на степента на AV-блок, понижаване на сърдечната честота, поява на сърдечна недостатъчност, хипотония).
- При системно перорално приложение верапамил може да повиши серумното ниво на дигоксин с 50-75%, което от своя страна може да доведе до дигиталисова интоксикация. Този риск нараства при пациенти с чернодробна цироза. Поради това, при едновременно приложение на верапамил и дигоксин е необходимо мониториране на плазмените концентрации на дигоксин и при необходимост корекция на дозировката му.
- Верапамил може да повиши плазмените концентрации на карбамазепин при едновременното им приложение, както съответно, и появата на такива нежелани ефекти, като диплопия, главоболие, атаксия или замаяване.
- Верапамил понижава плазмените концентрации на литиевите соли в резултат на засилена бъбречна екскреция. Повишава невротоксичността на литий.
- Верапамил може да потенцира действието на недеполяризиращите и деполяризиращите нервно-мускулни блокери върху нервно-мускулното предаване.
- Рядко съвместното приложение на верапамил с аспирин води до удължаване на времето на кървене.
- Верапамил потиска значително елиминирането на етанол, което води до повишаване на концентрацията на последния в кръвта и предизвикване на токсични ефекти. Верапамил основно се метаболизира в черния дроб от изоформата CYP3A4 на цитохром P450, поради което може да взаимодейства с голям брой лекарства, които се метаболизират от същите ензими и изоензими.
- При едновременно приложение на верапамил с други инхибитори на изоформата 3A4 на цитохром P450 като азолови антимиотици (напр. клотримазол, кетоконазол), протеазни инхибитори (напр. ритонавир и индинавир), макролиди (еритромицин и кларитромицин) и циметидин се повишават плазмените нива на верапамил.
- Индуктори на изоформата 3A4 на цитохром P450 като фенитоин, фенобарбитал, трифампицин, карбамазепин понижават плазмените нива на верапамил и намаляват действието му при едновременното им приложение.
- При едновременното приложение на верапамил с такива лекарствени продукти субстрати на изоформата 3A4 на цитохром P450 като антиаритмични (напр. амлодифон), статини (напр.



ловастатин, симвастатин и аторвастатин), мидазолам, циклоспорин, теофилин, празозин, се повишават плазмените нива на тези продукти.

• Употребата на натурален сок от грейпфрут потиска разграждането на верапамил, в резултат на което плазмените му концентрации се повишават, а това може да доведе до рязко понижаване на артериалното налягане.

4.6 Бременност и кърмене

Верапамил преминава през плацентарната бариера. Не се препоръчва при бременни, освен в случаите, когато очакваната полза надвишава възможния риск за плода. Екскретира се в майчината кърма, поради което при необходимост от лечение на кърмещи жени кърменето трябва да бъде прекратено.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В зависимост от индивидуалния отговор Изокор може да забави реакциите до степен да наруши способността за шофиране, управление 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

Верапамил се характеризира с много добра поносимост когато в началото на терапията дозите се титрират. Възможните нежелани реакции при приложение на верапамил са следните:

Сърдечни нарушения: чести – развитие на сърдечна недостатъчност или обостряне на съществуваща, хипотония, синкоп, синусова брадикардия, AV-блок I степен, оток на глезените, зачервяване на кожата и лицето, чувство за топлина; нечести – сърцебиене, тахикардия, AV-блок II-III степен; много редки – синусов арест с асистолия.

При пациенти с пейсмейкър на лечение с верапамил може да се повиши прага на чувствителност и да се забави сърдечният ритъм.

Нарушения на нервната система: чести – главоболие, световъртеж или замайване, парестезия, невропатия, тремор; много редки – екстрапирамидни симптоми (синдром на Parkinson, хореоатетоза, дистонични синдроми). Тези нежелани реакции изчезват след прекратяване на лечението.

Нарушения на ухото и лабиринта: нечести – шум в ушите.

Респираторни гръдни и медиастинални нарушения: нечести – бронхоспазъм.

Стомашно-чревни нарушения: много чести – гадене, диспептични нарушения, запек; нечести – повръщане; много редки – илеус, гингивална хиперплазия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: чести – еритема, сърбеж, уртикария, макулопапулозен екзантем; редки – пурпура; много редки – ангионевротичен оток, фотодерматит, Stevens-Johnson синдром.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: редки – атралгия, миалгия, мускулна слабост; много редки – обостряне на миастения гравис, синдром на Lambert-Eaton или на напреднала мускулна дистрофия на Duchenne, оток на глезените.

Нарушения на метаболизма: нечести – намален глюкозен толеранс.

Хепато-билиарни нарушения: нечести – обратимо повишаване на чернодробните ензими, вероятно като проява на алергичен хепатит.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: нечести – еректилна дисфункция; редки – гинекомастия при продължително лечение на пациенти в напреднала възраст, много редки – повишаване нивата на пролактин, галакторея.

Психични нарушения: чести – умора, нервност.

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране: високостепенна хипотония и брадикардия, AV-блок, вкл. асистолия. Симптоми, свързани с хипоперфузия: метаболитна ацидоза, хипергликемия, хиперкалциемия,



нарушения на бъбречната функция, гадене, повръщане, функционални нарушения от страна на централната нервна система, гърчове.

Лечение: мерки за бързо елиминиране на нерезорбираното количество от лекарството /стомашна промивка, активиран въглен, осмотични очистителни/, водно-солеви разтвори. Симптоматично лечение на отделните прояви на предозиране. Хемодиализата няма ефект, тъй като верапамил не се диализира. Показани са хемофилтрация и плазмафереза (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. Специфичен антидот е калцийт, който се въвежда интравенозно като калциев глюконат в доза 10-20 ml 10% р-р и се повтаря при нужда или се подава като продължителна капкова инфузия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни антагонисти на калций с пряко действие върху миокарда; фенилалкиламинови производни. АТС код: C08DA01.

Верапамил притежава антистенокардна, антиаритмична и хипотензивна активност. Механизмът на неговото действие е свързан основно с блокирането на навлизането на йоните на калция през волтаж-зависимите калциеви канали от L-тип в клетките. Притежава известна локална анестетична активност от прокаинол тип. Основните фармакологични ефекти на верапамил са свързани с неговата способност да въздейства върху навлизането на йоните на калций директно в кардиомиоцитите, гладкомускулните клетки, проводните и контрактилните клетки на миокарда.

Той понижава нуждата от кислород в миокарда, предизвиква дилатация на коронарните артерии, понижава периферното съдово съпротивление и съответно артериалното налягане. Отстранява спазма на големите коронарни артерии, което обуславя неговия терапевтичен ефект при лечение на ангина на Prinzmetal. Притежава изразен антиаритмичен ефект, преди всичко при аритмии, които се дължат на повишения инфлукс на калциеви йони през бавните канали и повишения ектопичен автоматизъм. Намалява спонтанната активност на синусовия възел, удължава проводимостта и ефективния рефрактерен период на AV-възела. Антихипертензивният ефект на верапамил се дължи на вазодилатиращото му действие и на способността му да понижава системното съдово съпротивление, без да предизвиква ортостатична хипотония или рефлекторна тахикардия.

Инхибира влиянието на симпатиковия дял на вегетативната нервна система върху миокарда. Това му действие обуславя положителния ефект върху камерната честота при пациенти с хронично предсърдно мъждене и трептене. Във високи дози проявява известна антиагрегантна активност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Верапамил се резорбира бързо и пълно в проксималните отдели на тънкото черво (до 90% от приетата доза). Плазменият полуживот е около 2-8 часа. Той се удължава до 14-16 часа при нарушена чернодробна функция и при понижаване на плазмения клирънс до 30%.

Разпределение

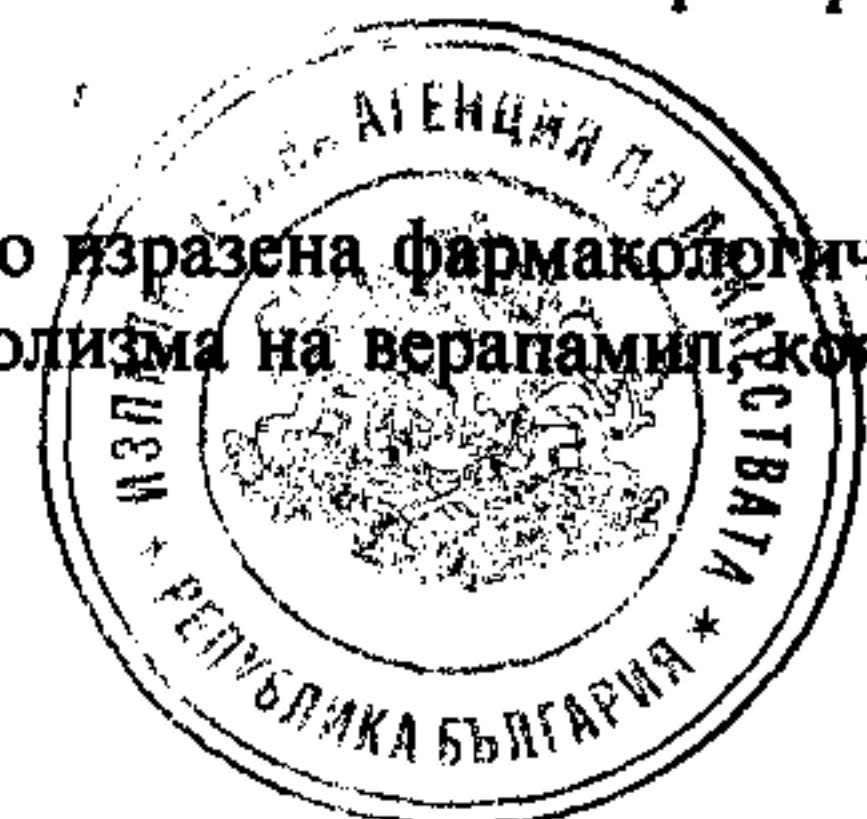
Поради наличието на изразен „first pass effect“ системната бионаличност на верапамил е ниска (10-20% от еднократната орална доза).

Верапамил се свързва с плазмените протеини до 90%. Преминава през плацентата и се екскретира в кърмата.

Метаболизъм

Метаболизира се основно в черния дроб. Метаболитите притежават слабо изразена фармакологична активност. Доказана е широка интериндивидуална вариабилност в метаболизма на верапамил, която се обяснява с екстензивния first-pass метаболизъм в черния дроб.

Елиминиране



Верапамил се екскретира от организма предимно през бъбреците /до 70%/ под формата на метаболити. До 16% от приетата доза се екскретира чрез стомашно-чревния тракт с жлъчката. Елиминационният полуживот е около 2-8 часа. Той се удължава до 14-16 часа при нарушена чернодробна функция.

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 - катаркта. 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

Лактоза монохидрат, пшенично нишесте, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза (тип 101); колоидален силициев диоксид, безводен; опадрай жълт.

6.2 Несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5 Данни за опаковката

По 10 филмирани таблетки в блистер от зелено PVC/алуминиево фолио; по 3 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16
1220 София, България



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20020846/23.10.2002

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

23.10.2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2007

