

Version 7.2, 10/2006
corr. 06/2007

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-4094, 29.01.09
Одобрено: 28/09.12.08

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 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Изокор инжекционен разтвор е безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на ритъмни нарушения при:
 - пристъпна надкамерна тахикардия;
 - пристъпно предсърдно трептене и мъждене с висока камерна честота (с изключение на WPW-синдром), вж т. 4.3;
- Начално лечение при нестабилна стенокардия, когато нитрати и/или бета-рецепторни блокери са противопоказани.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Начална доза от 5 mg се прилага бавно интравенозно за 2 минути. При липса на терапевтичен отговор се прилагат още 5 mg 5-10 минути след началната доза.

При необходимост след първоначалното интравенозно приложение Изокор може да се приложи под форма на интравенозна инфузия 5-10 mg/час в изотоничен разтвор на натриев хлорид или други подходящи разтвори (pH < 6,5) до максимална доза 100 mg дневно.

Други категории пациенти

Пациенти с увредена чернодробна функция

При пациенти с увредена чернодробна функция ефектът на верапамил е засилен и удължен в зависимост от степента на чернодробното увреждане, дължащ се на намален лекарствен метаболизъм. В тези случаи е необходимо коригиране на дозата или удължаване на интервалите на прилагане.

Пациенти над 65-годишна възраст

За намаляване риска от нежелани ефекти дозата от 5-10 mg трябва да се приложи за 3 минути, вместо за 2 минути.

Деца

Прилага се само при абсолютна необходимост при липса на алтернативна терапия (виж т. 4.4).

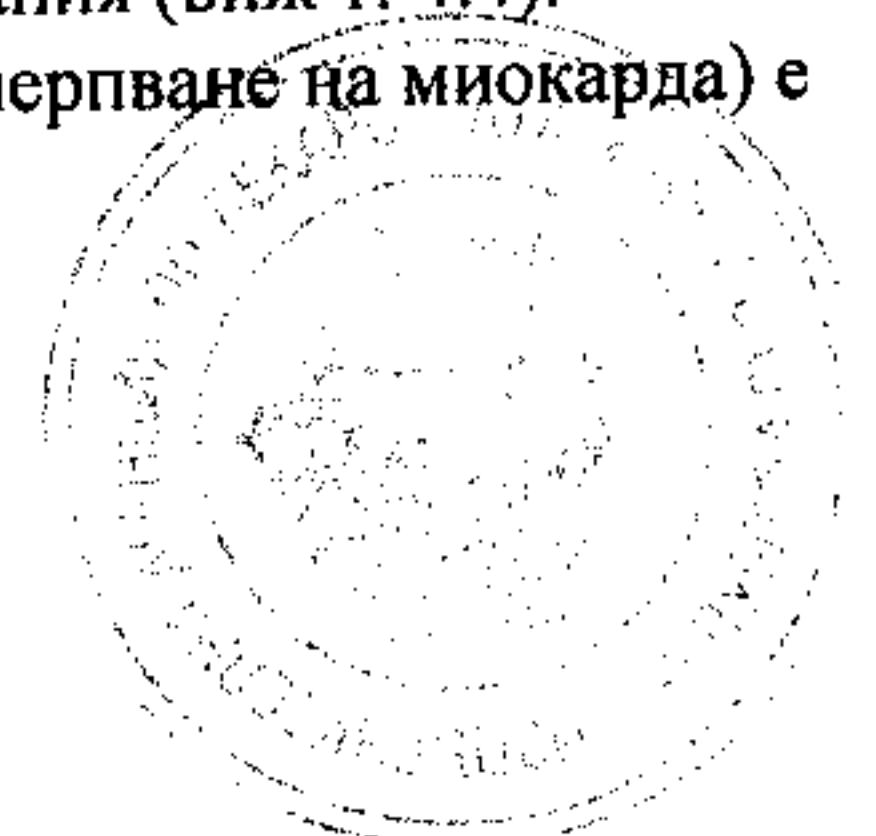
При данни за тахикардно обусловена сърдечна недостатъчност (енергийно изчерпване на миокарда) е необходимо дигитализиране преди интравенозното прилагане на верапамил.

Новородени: 0,75-1 mg (0,3-0,4 ml);

Деца под 1-годишна възраст: 0,75-2 mg (0,3-0,8 ml);

От 1 до 5 години: 2-3 mg (0,8-1,2 ml);

От 6 до 14 години: 2,5-5 mg (1-2 ml).



Началната доза се прилага за 2 минути при непрекъснато следене на ЕКГ. При липса на отговор, повторна доза може да бъде приложена 30 минути след началната.

Инжекционното приложение на верапамил трябва да продължи само до настъпване на ефекта. Интравенозното приложение на верапамил се извършва от квалифициран медицински персонал и трябва да се провежда бавно (продължителност най-малко 2 минути) при непрекъснато наблюдение на пациента, по възможност под непрекъснат ЕКГ контрол и контрол на артериалното налягане. Когато верапамил се прилага интравенозно като начална терапия на нестабилна стенокардия, необходимо е в най-кратък срок да се премине на верапамил за перорално лечение.

4.3 Противопоказания

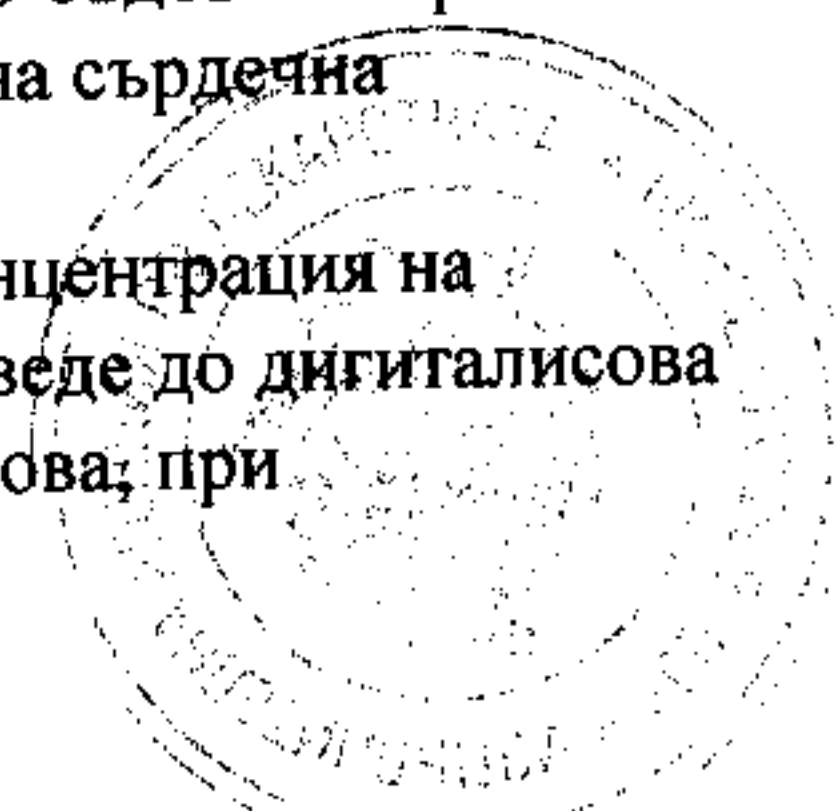
- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества;
- Застойна сърдечна недостатъчност;
- Остър инфаркт на миокарда с усложнения (брадикардия, хипотония, левостранна сърдечна недостатъчност);
- Кардиогенен шок;
- Синдром на болния синусов възел;
- Тежки проводни нарушения (AV блок II или III степен, SA блок);
- Предсърдно трептене и/или мъждене и наличие на допълнителни проводни пътища в миокарда (WPW-синдром, LGL-синдром);
- Едновременно интравенозно приложение на бета-блокери;
- Бременност (освен в случаите, когато е жизнено необходимо).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- При пациенти със сърдечна недостатъчност или със съмнение за такава, лечението с верапамил трябва да се провежда на фона на оптимизирана терапия с дигиталисови гликозиди.
- Верапамил е необходимо да се прилага с повишено внимание при:
 - AV блок I степен,
 - Брадикардия (пулс < 50 удара за минута),
 - Хипотония (< 90 mm систолно налягане)
 - Камерна тахикардия (разширен QRS комплекс > 0,12 секунди).
- Поради съобщения за редки тежки хемодинамични ефекти след интравенозно прилагане при новородени и кърмачета, верапамил не трябва да се прилага интравенозно при деца с изключение на случаи на абсолютна необходимост при липса на алтернативно терапевтично поведение.
- При пациенти с увредена чернодробна функция дозировката на верапамил трябва да бъде намалена или интервалите на дозирането удължени.
- Верапамил потиска нервно-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).

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) антихипертензивния 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 едновременно приложение верапамил може да повиши плазмената концентрация на дигоксин поради намалена бъбречна екскреция, 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, а при необходимост - корекция на дозировката му.

- Верапамил може да повиши плазмените концентрации на карбамазепин при едновременното им приложение, както и да се появят нежелани ефекти като диплопия, главоболие, атаксия или замайване.
- Верапамил понижава плазмените концентрации на литиевите соли в резултат на засилена бъбречна екскреция.
- Верапамил може да потенцира действието на недеполяризиращите и депполяризиращите нервно-мускулни блокери върху нервно-мускулното предаване.
- Рядко съвместното приложение на верапамил с аспириин 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 СYP3A4 на цитохром P450, поради което той 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 (клотримазол, кетоконазол), протеазни инхибитори (ритонавир и индинавир), макролиди (еритромицин и кларитромицин), циметидин, се повишават плазмените нива на верапамил и/или плазмените нива на тези лекарствени продукти.
- Индуктори на изоформата 3A4 на цитохром P450 като фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин понижават плазмените нива на верапамил и намаляват действието му при едновременното им приложение.
- При едновременно приложение на верапамил с лекарствени продукти, субстрати на изоформата 3A4 на цитохром P450, като антиаритмични (амиодарон), статини (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 и може да настъпи рязко понижаване на артериалното налягане.

4.6 Бременност и кърмене

Верапамил преминава през плацентарната бариера, поради което приложението на лекарствения продукт при бременни жени трябва да става само в случаите, когато очакваната полза за майката превишава потенциалния риск за плода. Екскретира се в майчината кърма, поради което при необходимост от лечение на кърмещи жени кърменето трябва да се прекрати.

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 описани по-долу, класифицирани по органи и системи и по честота. Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $<1/1\ 000$) и много редки ($<1/10\ 000$), включително единични съобщения.

Възможните нежелани реакции при перорално и интравенозно приложение на верапамил са следните:

Сърдечни нарушения: чести – развитие на сърдечна недостатъчност или обостряне на съществуваща, прекомерно понижаване на артериалното налягане и/или постурална хипотония, синусова брадикардия, AV-блок I степен, оток на глезените, зачервяване на кожата и лицето, чувство за

топлина; нечести – палпитации, тахикардия, AV-блок II-III степен; много редки – синусов арест с асистолия.

Нарушения на нервната система: чести – главоболие, световъртеж или замайване, парестезия, невропатия, тремор; много редки – екстрапирамидни симптоми (синдром на *Parkinson*, хореоатетоза, дистонични синдроми).

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

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: нечести – бронхоспазъм.

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

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

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

Нарушения на метаболизма и храненето: 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, хиперкалиемия, нарушения на бъбречната функция, гадене, повръщане, функционални нарушения от страна на централната нервна система, гърчове.

Лечение: Основни цели на лечението са възстановяване на сърдечно-съдовата стабилност и елиминиране на лекарствения продукт. Необходимите терапевтични мерки зависят от времето и начина на приложение, както и от характера и тежестта на симптомите на интоксикация. 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 (2,25-4,5 mmol) и се повтаря при нужда или се подава като продължителна капкова инфузия (5 mmol/час).

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

Хипотонията в резултат от кардиогенен шок и артериалната вазодилатация се лекуват с допамин (до 25 µg/kg телесно тегло за минута), добутамин (до 15 µg/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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни антагонисти на калций с пряко действие върху миокарда; фенилалкиламинови производни. АТС код: CO8DA01.



Верапамил притежава антистенокардна, антиаритмична и хипотензивна активност. Механизмът на неговото действие е свързан основно с блокирането на инфлукса на йоните на калция през волтаж-зависимите калциеви канали от L-тип в клетките. Притежава известна локална анестетична активност от прокаинов тип. Основните фармакологични ефекти на верапамил са свързани с неговата способност да въздейства върху инфлукса 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 спазъма 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 рефлексорна тахикардия. Инхибира влиянието на симпатиковия дял на вегетативната нервна система върху миокарда. Това му действие обуславя положителния ефект върху вентрикулната 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). Максималните плазмени концентрации над 335,6 µg/l се постигат около 1-2 часа след еднократно приемане на 80 до 160 mg верапамил p.o. и ефектът продължава 5-6 часа. Максималните хемодинамични ефекти на верапамил се наблюдават 10 до 20 минути след венозно въвеждане и отслабват постепенно, като характерният ефект върху AV възела продължава до 6-ия час след въвеждането. Поради наличието на изразен „*first pass effect*“, системната бионаличност на верапамил е ниска - 10-20% от еднократната орална доза (при 80% резорбция при перорално приложение). Ето защо пероралната доза е 8-10 пъти по-висока в сравнение с венозната.

Времето на полуживот е около 2-8 часа. То се удължава до 14-16 часа при нарушена чернодробна функция и при понижаване на плазмения клирънс до 30%.

Разпределение

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. Времето на полуживот е около 2-8 часа и се удължава до 14-16 часа при нарушена чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Верапамил се отнася към среднотоксичните 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

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина, при температура под 25°C.
Да не се замразява!

6.5 Данни за опаковката

10 ампули от безцветно стъкло (с маркировка за отваряне – цветна точка или пръстен) с 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

11.06. 2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2008

