

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**



|                                                |            |
|------------------------------------------------|------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА            |            |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |            |
| Към Рег. №                                     | 9700338    |
| Разрешение №                                   | 20131      |
| ВГ/МА/МР -                                     | 07-10-2025 |
| Одобрение №                                    |            |

## 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

1 ml разтвор съдържа 2,5 mg верапамил хидрохлорид.

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

Верапамил хидрохлорид е показан при възрастни, новородени, кърмачета, деца и юноши за лечение на тахикардии, като пароксизмална суправентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене/трептене с тахиаритмия (с изключение на WPW синдром или LGL синдром, вижте точка 4.3, Противопоказания), суправентрикуларни екстрасистоли, камерни екстрасистоли, ако се дължат на миокардна исхемия.

Тежка ангина пекторис, резистентна на перорална терапия.

Тежка хипертония и хипертонична криза.

### 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.

Повторна доза: 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: 0,75 – 1 mg (= 0,3 - 0,4 ml).

Кърмачета: 0,75 - 2 mg (= 0,3 - 0,8 ml).

Ако има някакви признаци на сърдечна недостатъчност, предизвикана от тахикардия (енергийно изтощение на миокарда), е необходима дигитализация преди интравенозно приложение на Изокор.

Деца на възраст 1-5 години: 2-3 mg (= 0,8-1,2 ml),

на възраст 6-14 години: 2,5-5 mg (= 1-2 ml).

Инжекцията трябва да се прилага само до началото на действието.





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.

Интравенозна инфузия при хипертонична криза:

Начално лечение с 0,05-0,1 mg/kg/час и, ако ефектът се окаже недостатъчен, дозата се увеличава на интервали от 30-60 минути, докато се достигне два пъти или повече доза.

Средна обща доза до 1,5 mg/kg/ден.

#### ***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 т. 4.3 и т. 4.4.

### **Начин на приложение**

#### **Само за интравенозно приложение.**

Верапамил хидрохлорид трябва да се прилага като бавна интравенозна инжекция в продължение на поне две минути под непрекъснато ЕКГ-наблюдение и мониторинг на кръвното налягане.

Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на твърди частици и промяна на цвета преди приложение, винаги когато разтворът и опаковката го позволяват. Верапамил хидрохлоридът е физически съвместим и химически стабилен в продължение на поне 24 часа при 25°C, защитен от светлина, в повечето често срещани парентерални разтвори с голям обем.

Използвайте само ако разтворът е бистър и печатът на флакона е непокътнат.

Неизползваното количество разтвор трябва да се изхвърли незабавно след изтегляне на каквато и да е част от съдържанието.

От съображения за стабилност, този продукт не се препоръчва за разреждане с инжекционен разтвор на натриев лактат, USP, в поливинилхлоридни сакове.

Смесването на интравенозен верапамил хидрохлорид с албумин, амфотерицин В, хидралазин хидрохлорид или триметоприм и сулфаметоксазол трябва да се избягва.

Верапамил хидрохлорид ще се утаи във всеки разтвор с рН над 6,0.

Верапамил не трябва да се приема със сок от грейпфрут (вижте т. 4.5).

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1;
- Кардиогенен шок;
- Синдром на болния синусов възел (брадикардия-тахикардия) (с изключение на пациенти с функциониращ изкуствен пейсмейкър);
- АВ блок II или III степен (освен при пациенти с поставен пейсмейкър);
- Синдром на болния синусов възел (освен при пациенти с поставен пейсмейкър);





- Некомпенсирана сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване под 35% и/или белодробно клиновидно налягане над 20 mm Hg (освен ако не е вторична поради суправентрикуларна тахикардия, податлива на терапия с верапамил);
- Предсърдно мъждене/трептене при наличие на допълнителен байпасен тракт (напр. Wolff-Parkinson-White, на Лоун - Ганонг - Левин). Тези пациенти са изложени на риск от развитие на камерна тахиаритмия, включително камерно мъждене, ако се прилага верапамил хидрохлорид.
- Брадикардия при по-малко от 50 удара в минута;
- Хипотония (по-малко от 90 mmHg систолично налягане);
- Едновременно интравенозно приложение на бета-блокери (напр. пропранолол).  
Интравенозният верапамил хидрохлорид и интравенозните бета-адренергични блокери не трябва да се прилагат в непосредствена близост едно до друго (в рамките на няколко часа), тъй като и двете могат да имат потискащ ефект върху миокардния контрактилитет и AV-проводимостта.
- Камерна тахикардия: Приложението на интравенозно верапамил хидрохлорид при пациенти с ширококомплексна камерна тахикардия (QRS > 0,12 секунди) може да доведе до значително влошаване на хемодинамиката и камерно мъждене. Правилната предтерапевтична диагноза и диференциацията от ширококомплексната надкамерна тахикардия е наложителна в условията на спешно отделение.
- Едновременно приложение с ивабрадин (вижте 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**

##### **Остър миокарден инфаркт**

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

##### **Сърдечен блок/AV - блок I-ва степен/ брадикардия/ асистолия**

Верапамил хидрохлорид повлиява AV и SA възлите и удължава времето на AV- проводимост. Да се използва с повишено внимание, тъй като развитието на AV- блок от втора или трета степен (противопоказание) или унифасцикуларен, бифасцикуларен или трифасцикуларен блок на клоновете на снопа изисква прекъсване на последващите дози верапамил хидрохлорид и започване на подходяща терапия, ако е необходимо.

Верапамил хидрохлоридът засяга AV и SA възлите и рядко може да причини AV- блок от втора или трета степен, брадикардия и в екстремни случаи асистолия. Това е по-вероятно да се случи при пациенти със синдром на болния синус (SA нодално заболяване), който е по-често срещан при по-възрастни пациенти.

Асистолията при пациенти, различни от тези със синдром на болния синус, обикновено е с кратка продължителност (няколко секунди или по-малко), със спонтанно връщане към AV-възловия или нормалния синусов ритъм. Ако това не се случи бързо, трябва незабавно да се започне подходящо лечение. Вижте т .4.8.

Пациенти със сърдечна недостатъчност или такива, които са предразположени към сърдечна недостатъчност, трябва да бъдат напълно дигитализирани преди терапия с верапамил, тъй като той може да влоши или ускори развитието на сърдечна недостатъчност.

Трябва да се внимава много при:





AV блок от първа степен, брадикардия < 50 удара/мин, хипотония < 90 mmHg, систолична и камерна тахикардия (QRS комплекс  $\geq$  0,12 сек).

Ако се появят остри сърдечно-съдови нежелани реакции, лекувайте както при предозиране (вижте т. 4.9).

#### **Антиаритмични средства, бета-блокери**

Взаимно потенциране на сърдечно-съдовите ефекти (AV блок от по-висока степен, понижаване на сърдечната честота от по-висока степен, индуциране на сърдечна недостатъчност и потенцирана хипотония). Асимптоматична брадикардия (36 удара/минута) със скитащ предсърден пейсмейкър е наблюдавана при пациент, получаващ едновременно капки за очи тимолол (бета-адренергичен блокер) и перорален верапамил хидрохлорид.

#### **Сърдечна недостатъчност**

Пациентите със сърдечна недостатъчност с фракция на изтласкване по-висока от 35% трябва да бъдат компенсирани преди започване на лечение с верапамил и да бъдат адекватно лекувани през цялото време.

#### **Хипотония**

Интравенозното приложение на верапамил хидрохлорид често води до понижаване на кръвното налягане под изходните нива, което обикновено е преходно и асимптоматично, но може да доведе до замаяност.

**Инхибитори на HMG-CoA редуктазата („статици“) – Вижте т. 4.5.**

#### **Нарушения на невромускулната трансмисия**

Верапамил хидрохлорид трябва да се използва с повишено внимание при наличие на заболявания, при които е нарушена невромускулната трансмисия (миастения гравис, синдром на Ламберт-Итън, напреднала мускулна дистрофия на Дюшен).

Съобщава се за спиране на дишането при един пациент с прогресивна мускулна дистрофия след приложение на верапамил.

#### **Колхицин:**

Има единично постмаркетингово съобщение за парализа (тетрапареза), свързана с комбинираната употреба на верапамил и колхицин. Това може да е причинено от преминаване на колхицин през кръвно-мозъчната бариера поради инхибиране на CYP3A4 и P- gp от верапамил. Комбинираната употреба на верапамил и колхицин не се препоръчва (вижте т. 4.5).

#### **Дигоксин**

Ако верапамил се прилага едновременно с дигоксин, намалете дозата на дигоксин. Вижте т. 4.5.

#### **Антиаритмични средства**

##### **Дигиталис**

Интравенозно приложение на верапамил хидрохлорид е било наблюдавано едновременно с дигиталисови препарати. Тъй като и двете лекарства забавят AV проводимостта, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за AV блок или прекомерна брадикардия.

##### **Хинидин**

Интравенозен верапамил хидрохлорид е прилаган на малък брой пациенти, получаващи перорален хинидин. Съобщени са няколко случая на хипотония при пациенти, приемащи перорален хинидин, които са получили интравенозно верапамил хидрохлорид. Поради това е необходимо повишено внимание при употребата на тази комбинация от лекарства.





### **Флекаинид**

Проучване при здрави доброволци показва, че едновременното приложение на флекаинид и верапамил хидрохлорид може да има адитивни ефекти, намалявайки миокардния контрактилитет, удължавайки AV проводимостта и удължавайки реполяризацията.

### **Дизопирамид**

Докато не се получат данни за възможни взаимодействия между верапамил хидрохлорид и дизопирамид, дизопирамид не трябва да се прилага в рамките на 48 часа преди или 24 часа след прилагане на верапамил хидрохлорид.

### **Бета-адренергични блокиращи лекарства**

Интравенозно приложение на верапамил хидрохлорид е било прилагано на пациенти, получаващи перорални бета-блокери. Тъй като и двете лекарства могат да потиснат миокардния контрактилитет или AV проводимостта, трябва да се има предвид възможността за вредни взаимодействия. Едновременното приложение на интравенозни бета-блокери и интравенозен верапамил хидрохлорид е довело до сериозни нежелани реакции (вижте Противопоказания), особено при пациенти с тежка кардиомиопатия, застойна сърдечна недостатъчност или скорошен миокарден инфаркт.

### **Други специални популации**

#### **Бъбречно увреждане**

Въпреки че в надеждни сравнителни проучвания е доказано, че нарушената бъбречна функция няма ефект върху верапамил

Фармакокинетиката при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, няколко доклада за случаи показват, че верапамил трябва да се използва внимателно и с внимателно наблюдение при пациенти с нарушена бъбречна функция. Верапамил не може да се отстрани чрез хемодиализа.

#### **Чернодробно увреждане**

Да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (вижте също т. 4.2 – Дозирание при пациенти с увредена чернодробна и бъбречна функция).

Малка част от пациентите, лекувани с верапамил хидрохлорид, реагират с животозастрашаващи нежелани реакции, включително учестена камерна честота (при предсърдно трептене/фибрилация при наличие на допълнителен байпасен тракт), изразена хипотония или екстремна брадикардия/асистолия).

### **Натрий**

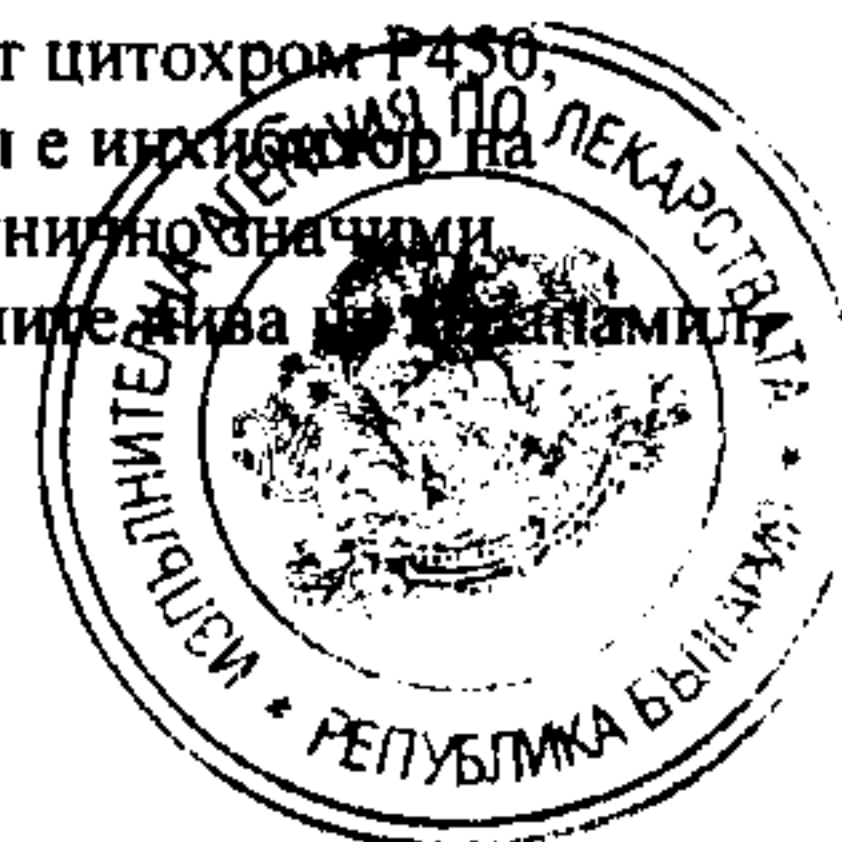
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ампула от 2 ml, т.е. на практика е „без натрий“.

## **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 антиадренергични 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 понижение на плазмените му нива. Това налага проследяване на пациентите за наличието на лекарствени взаимодействия.

При едновременно приложение на верапамил и лекарства с кардиодепресивно действие и/или инхибиторни ефекти върху генерирането или провеждането на импулси, напр. бета-рецепторни блокери, антиаритмични средства и инхалаторни анестетици, трябва да се следи за възможни адитивни ефекти (AV-блокада, брадикардия, хипотония, сърдечна недостатъчност).

Преди всичко, верапамил не трябва да се прилага интравенозно, ако пациентът е на бета-рецепторни блокери (с изключение на случаите на интензивно лечение).

Понижаващият кръвното налягане ефект на Изокор трябва да се има предвид при пациенти, приемащи антихипертензивни лекарства.

Следната таблица предоставя списък с потенциални взаимодействия с верапамил: потенциални лекарствени взаимодействия, свързани с верапамил

| Съпътстващо лекарство                      | Потенциален ефект върху верапамил или съпътстващото лекарство                                                 | Коментар                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Алфа-блокери</b>                        |                                                                                                               |                                                                                                                                           |
| Празозин                                   | ↑ празозин<br>C <sub>max</sub> (~40%)<br>без ефект върху полуживота                                           | Адитивен хипотензивен ефект.                                                                                                              |
| Теразозин                                  | ↑ AUC на теразозин (~24%) и<br>C <sub>max</sub> (~25%)                                                        |                                                                                                                                           |
| <b>Антиаритмични средства</b>              |                                                                                                               |                                                                                                                                           |
| Флекаинид                                  | Минимален ефект върху плазмения клирънс на флекаинид (<~10%); няма ефект върху плазмения клирънс на верапамил | Вижте т. 4.4                                                                                                                              |
| Квинидин                                   | ↓ перорален клирънс на хинидин (~35%)                                                                         | Хипотония. При пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия може да се появи белодробен оток.                                     |
| <b>Антиастматични средства</b>             |                                                                                                               |                                                                                                                                           |
| Теофилин                                   | ↓ орален и системен клирънс (~20%)                                                                            | Намаляването на клирънса е по-слабо при пушачите (~11%)                                                                                   |
| <b>Антиконвулсанти/<br/>Антиепилептици</b> |                                                                                                               |                                                                                                                                           |
| Карбамазепин                               | ↑ AUC на карбамазепин (~46%) 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 верапамил                                                                          |                                                                                                                                           |
| <b>Антидепресанти</b>                      |                                                                                                               |                                                                                                                                           |
| Имипрамин                                  | ↑ имипрамин                                                                                                   | Няма ефект върху плазмения клирънс на                                                                                                     |



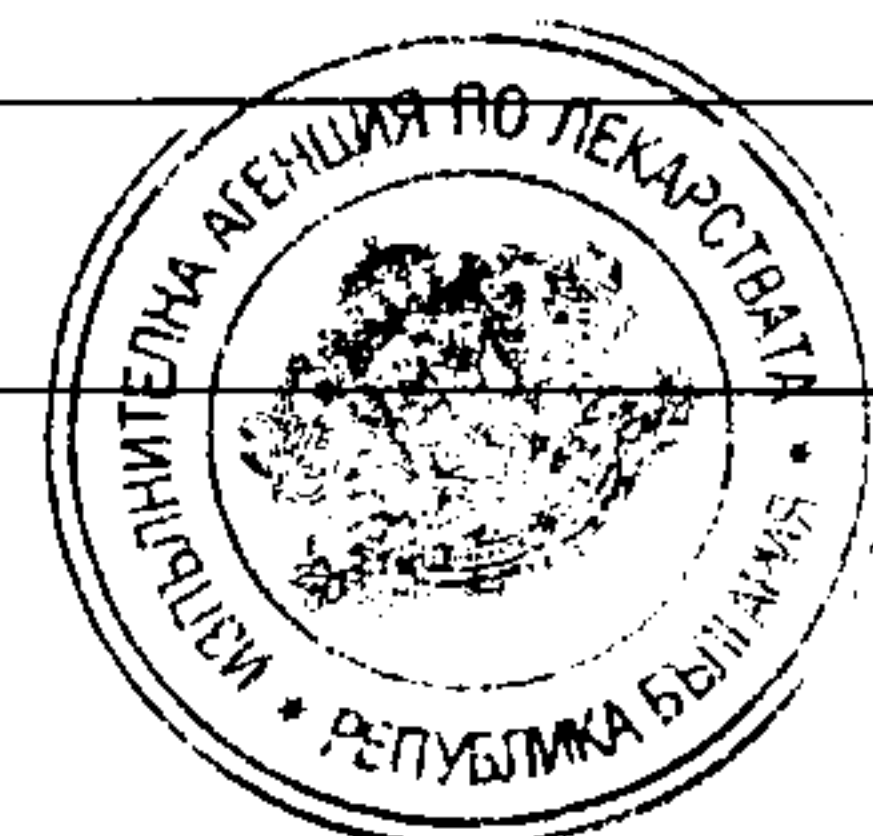


|                                            |                                                                                                                                     |                                                                  |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                            | AUC (~15%)                                                                                                                          | активния метаболит дезипрамин.                                   |
| <b>Антидиабетни средства</b>               |                                                                                                                                     |                                                                  |
| Глибурид                                   | ↑ глибурид<br>C <sub>max</sub> (~28%),<br>AUC (~26%)                                                                                |                                                                  |
| Метформин                                  | Едновременното приложение на верапамил с метформин може да намали ефикасността на метформин                                         |                                                                  |
| <b>Средства против подагра</b>             |                                                                                                                                     |                                                                  |
| Колхицин                                   | Възможно ↑ нива на колхицин ↑<br>AUC (~ 2,0 пъти) и C <sub>max</sub> (~ 1,3 пъти) на колхицин                                       | Намалете дозата на колхицин (вижте етикета на колхицин)          |
| <b>Антиинфекциозни средства</b>            |                                                                                                                                     |                                                                  |
| Кларитромицин                              | Възможно е ↑ в нивата на верапамил                                                                                                  |                                                                  |
| Еритромицин                                | Възможно е ↑ в нивата на верапамил                                                                                                  |                                                                  |
| Рифампицин                                 | ↓ верапамил<br>AUC (~97%), C <sub>max</sub> (~94%),<br>перорално<br>бионаличност (~92%) при<br>перорално приложение на<br>верапамил | Ефектът на понижаване на кръвното налягане може да бъде намален. |
| Телитромицин                               | Възможно е ↑ в нивата на верапамил                                                                                                  |                                                                  |
| <b>Антинеопластични средства</b>           |                                                                                                                                     |                                                                  |
| Доксорубицин                               | ↑ AUC (104%) и C <sub>max</sub> (61%) на доксорубицин при перорално приложение на верапамил                                         | При пациенти с дребноклетъчен рак на белия дроб                  |
|                                            | Няма значителна промяна във фармакокинетиката на доксорубицин при интравенозно приложение на верапамил.                             | При пациенти с напреднали неоплазми                              |
| <b>Барбитурати</b>                         |                                                                                                                                     |                                                                  |
| Фенобарбитал                               | ↑ перорален клирънс на верапамил (~5 пъти)                                                                                          |                                                                  |
| <b>Бензодиазепини и други анксиолитици</b> |                                                                                                                                     |                                                                  |
| Буспирон                                   | ↑ буспирон<br>AUC, C <sub>max</sub> от<br>~3,4 пъти                                                                                 |                                                                  |
| Мидазолам                                  | ↑ AUC (~3 пъти) и C <sub>max</sub> на мидазолам (~2 пъти)                                                                           |                                                                  |
| <b>Бета-блокери</b>                        |                                                                                                                                     |                                                                  |
| Метопролол                                 | ↑ метопролол<br>AUC (~32,5%)                                                                                                        | Вижте т.                                                         |





|                                                                               |                                                                                                                            |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                               | и C <sub>max</sub> (~41%) при пациенти с ангина пекторис                                                                   |                                                                                      |
| Пропранолол                                                                   | ↑ AUC (~65%) и C <sub>max</sub> (~94%) на пропранолол при пациенти с ангина пекторис                                       |                                                                                      |
| <b>Сърдечни гликозиди</b>                                                     |                                                                                                                            |                                                                                      |
| Дигитоксин                                                                    | ↓ тотален телесен клирънс на дигитоксин (~27%) и екстраренален клирънс (~29%)                                              |                                                                                      |
| Дигоксин                                                                      | Здрави субекти:<br>↑ C <sub>max</sub> (~44%)<br>↑ дигоксин C <sub>12h</sub> (~53%) ↑ C <sub>ss</sub> (~44%) и ↑ AUC (~50%) | Намалете дозата на дигоксин. Вижте също т.4.4                                        |
| <b>H<sub>2</sub> рецепторни антагонисти</b>                                   |                                                                                                                            |                                                                                      |
| Циметидин                                                                     | ↑ AUC на R (~25%) и S (~40%) верапамил със съответно ↓ в клирънса на R- и Сверапамил                                       | Циметидин намалява клирънса на верапамил след интравенозно приложение на верапамил.  |
| <b>Имунологични / Имуносупресори сиви</b>                                     |                                                                                                                            |                                                                                      |
| Циклоспорин                                                                   | ↑ циклоспорин AUC, C <sub>ss</sub> , C <sub>max</sub> с ~45%                                                               |                                                                                      |
| Еверолимус                                                                    | Еверолимус: ↑ AUC (~3,5 пъти) и ↑ C <sub>max</sub> (~2,3 пъти)<br>Верапамил: ↑ Strough (~2,3 пъти)                         | Може да се наложи определяне на концентрацията и коригиране на дозата на еверолимус. |
| Сирилимус                                                                     | Сирилимус ↑ AUC (~2,2 пъти);<br>Сверапамил ↑ AUC (~1,5 пъти)                                                               | Може да се наложи определяне на концентрацията и коригиране на дозата на сирилимус.  |
| Такролимус                                                                    | Възможно е ↑ ниво на такролимус                                                                                            |                                                                                      |
| <b>Средства за понижаване на липидите (инхибитори на HMG-CoA редуктазата)</b> |                                                                                                                            |                                                                                      |
| Аторвастатин                                                                  | Възможно ↑ нива на аторвастатин Увеличаване на AUC на верапамил (~43%)                                                     | Допълнителна информация следва                                                       |
| Ловастатин                                                                    | Възможно ↑ нива на ловастатин ↑ AUC (~63%) и C <sub>max</sub> на верапамил (~32%)                                          |                                                                                      |
| Симвастатин                                                                   | ↑ симвастатин AUC (~2,6 пъти), C <sub>max</sub> (~4,6 пъти)                                                                |                                                                                      |





|                                                 |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Агонисти на серотониновите рецептори</b>     |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                            |
| Алмотриптан                                     | ↑ алмотриптан<br>AUC (~20%) ↑<br>C <sub>max</sub> (~24%)                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                            |
| <b>Урикозурици</b>                              |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                            |
| Сулфинпиразон                                   | ↑ перорален клирънс на верапамил (~3 пъти) ↓ бионаличност (~60%)                                                                                                                                                | Ефектът на понижаване на кръвното налягане може да бъде намален.                                                                                                           |
|                                                 | Няма промяна във фармакокинетиката при интравенозно приложение на верапамил                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                            |
| <b>Антикоагуланти</b>                           |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                            |
| Дабигатран                                      | <u>Верапамил с незабавно освобождаване</u> ↑ дабигатран (C <sub>max</sub> до 180%) и AUC (до 150%)<br><br><u>Верапамил с удължено освобождаване</u> ↑ дабигатран (C <sub>max</sub> до 90 %) и AUC (до 70%)      | Рискът от кървене може да се увеличи. Може да се наложи намаляване на дозата на дабигатран с перорален верапамил. (Вижте етикета на дабигатран за инструкции за дозиране). |
| Други директни перорални антикоагуланти (DOACs) | Повишената абсорбция на DOAC, тъй като те са P- гр субстрати и, ако е приложимо, също така намаленото елиминиране на DOAC, които се метаболизират от CYP 3A4, може да увеличи системната бионаличност на DOACs. | Някои данни предполагат възможно повишаване на риска от кървене, особено при пациенти с допълнителни рискови фактори (вижте етикета на DOAC за повече информация).         |
| <b>Друга сърдечна терапия</b>                   |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                            |
| Ивабрадин                                       | Едновременната употреба с ивабрадин е противопоказана поради допълнителния ефект на верапамил за понижаване на сърдечната честота в сравнение с ивабрадин.                                                      | Вижте т. 4.8                                                                                                                                                               |
| <b>Друго</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                            |
| Сок от грейпфрут                                | ↑ R-(~49%) и S-(~37%) верапамил AUC ↑ R-(~75%) и S-(~51%) верапамил C <sub>max</sub>                                                                                                                            | Елиминационният полуживот и бъбречният клирънс не са засегнати. Поради това сокът от грейпфрут не трябва да се приема с верапамил.                                         |
| Жълт кантарион                                  | ↓ R-(~78%) и S-(~80%) AUC на верапамил със съответстващи                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                            |





|  |                                 |  |
|--|---------------------------------|--|
|  | намаления в<br>C <sub>max</sub> |  |
|--|---------------------------------|--|

#### **Други лекарствени взаимодействия и допълнителна информация за лекарствени взаимодействия:**

##### **Ацетилсалицилова киселина**

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

##### **HIV антивирусни препарати**

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

##### **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).

##### **HMG CoA редуктазата („статици“)**

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**

Съобщава се за повишена чувствителност към ефектите на лития (невротоксичност) по време на едновременна терапия с верапамил хидрохлорид и литий, като серумните нива на литий остават непроменени или се повишават. Добавянето на верапамил хидрохлорид обаче води до понижаване на серумните нива на литий при пациенти, приемащи хроничен стабилен перорален литий. Пациентите, приемащи и двете лекарства, трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

**Невромускулни блокери** Клинични данни и проучвания върху животни показват, че верапамил хидрохлорид може да потенцира активността на невромускулните блокери (курареподобни и деполяризиращи). Може да се наложи намаляване на дозата на верапамил хидрохлорид и/или дозата на невромускулния блокер, когато лекарствата се използват едновременно.

##### **Етанол (алкохол)**

Повишаване на плазмените нива на етанол

**Лекарства, които се свързват с плазмените протеини**





Верапамил хидрохлорид 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.

**Антихипертензивни средства, диуретици, вазодилататори**  
Потенциране на хипотензивния ефект.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

##### *Тератогенни ефекти*

Няма адекватни и добре контролирани данни от проучвания при бременни жени. 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 хидрохлорид/метаболитите му се екскретират 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.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. 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**

Поради антихипертензивния си ефект, в зависимост от индивидуалния отговор, верапамил хидрохлорид може да повлияе способността за реакция до степен на нарушаване на способността за шофиране, работа с машини или работа при опасни условия. Това важи още повече в началото на лечението, при повишаване на дозата, при преминаване от друго лекарство и в комбинация с алкохол. Верапамил може да повиши нивата на алкохол в кръвта и да забави неговото елиминиране. Следователно, ефектите на алкохола могат да бъдат засилени.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

*Следните нежелани реакции са съобщени с верапамил от клинични проучвания, постмаркетингово наблюдение или клинични проучвания фаза IV и са изброени по-долу по системо-органни класове. Честотите са определени 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 ( $< 1/10\,000$ ), и такива с неизвестна честота (не може да се направи оценка от наличните данни).*

Най-често съобщаваните нежелани реакции са били: главоболие, световъртеж, стомашно-чревни нарушения: гадене, запек и коремна болка, брадикардия, тахикардия, палпитации, хипотония, зачервяване, периферен оток, умора.

**Нежелани реакции, докладвани от клинични проучвания с верапамил и дейността по постмаркетингово наблюдение:**





| MedDRA<br>Системо - орган<br>Клас                        | Чести                     | Нечести                   | Редки                 | С неизвестна честота                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на<br>имунната<br>система                      |                           |                           |                       | Свръхчувствителност                                                                                                                                                |
| Нарушения на<br>нервната<br>система                      | Замаяност,<br>Главоболие  |                           | Парестезия,<br>тремор | Екстрапирамидно<br>разстройство, парализа<br>(тетрапареза) <sup>1</sup> , гърчове                                                                                  |
| Метаболизъм и<br>хранителни<br>нарушения                 |                           |                           |                       | Хиперкалиемия                                                                                                                                                      |
| Психиатрични<br>нарушения                                |                           |                           | Сънливост             | Нервност                                                                                                                                                           |
| Нарушения на<br>ухото и<br>лабиринта                     |                           |                           | Шум в ушите           | Световъртеж                                                                                                                                                        |
| Сърдечни<br>нарушения                                    | Брадикардия               | Палпитации,<br>тахикардия |                       | Атриовентрикуларен<br>блок (1°, 2°, 3°), сърдечна<br>недостатъчност, сърдечен<br>арест, брадиаритмия,<br>синусов арест, синусова<br>брадикардия; асистолия         |
| Съдови<br>нарушения                                      | Зачервяване,<br>хипотония |                           |                       | Вазодилатация,<br>еритромелалгия                                                                                                                                   |
| Респираторни ,<br>гърдни и<br>медиастинални<br>нарушения |                           |                           |                       | Бронхоспазм, диспнея                                                                                                                                               |
| Стомашно-<br>чревни<br>нарушения                         | Запек, гадене             | Коремна<br>болка          | Повръщане             | Коремен дискомфорт,<br>гингивална хиперплазия,<br>илеус                                                                                                            |
| Нарушения на<br>кожата и<br>подкожната<br>тъкан          |                           |                           | Хиперхидроза          | Ангиедем, синдром на<br>Стивънс-Джонсън,<br>Еритема мултиформе,<br>алопеция, сърбеж,<br>Сърбеж, пурпура,<br>макулопапулозен обрив,<br>Уртикария, обрив,<br>еритема |
| Нарушения на<br>мускулно-<br>скелетната<br>система и     |                           |                           |                       | Артритизъм,<br>мускулна слабост,<br>миалгия                                                                                                                        |





|                                                               |                |       |  |                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------|----------------|-------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| соединителната<br>тъкан                                       |                |       |  |                                                                                                                                       |
| Бъбречни и<br>пикочни<br>нарушения                            |                |       |  | Бъбречна недостатъчност                                                                                                               |
| Нарушения на<br>репродуктивната<br>система и<br>гърдата       |                |       |  | Еректилна дисфункция,<br>Галакторея,<br>Гинекомастия                                                                                  |
| Общи<br>нарушения и<br>реакции на<br>мястото на<br>приложение | Периферен оток | Умора |  |                                                                                                                                       |
| Изследвания                                                   |                |       |  | Повишен пролактин в<br>кръвта,<br>повишени трансаминази,<br>повишена алкална<br>фосфатаза в кръвта,<br>повишени чернодробни<br>ензими |

<sup>1</sup> Има единично постмаркетингово съобщение за парализа (тетрапареза), свързана с комбинираната употреба на верапамил и колхицин. Това може да е причинено от преминаване на колхицин през кръвно-мозъчната бариера поради инхибиране на CYP3A4 и P- гр от верапамил. Вижте т. 4.5 „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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; тел.: +359 2 8903417; уебсайт: [www.bda.bg](http://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) пълен 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 непрекъсната 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 отстранява 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.

Ако има никакви признаци на продължаваща миокардна недостатъчност: Допамин, добутамин, ако е необходимо, многократни инжекции с калций и евентуално други лекарства, които повишават сърдечния контрактил, комбинирани с изопреналин.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

Верапамил хидрохлоридът е бял или практически бял кристален прах. Той е практически без мирис и има горчив вкус. Разтворим е във вода, свободно разтворим в хлороформ, умерено разтворим в алкохол и практически неразтворим в етер.

#### **Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти**

Верапамил е калциев антагонист, който блокира навлизането на калциеви йони в сърдечните мускулни клетки, в гладкомускулните клетки на артериите и в клетките на интракардиалната проводна система. Кислородната нужда на миокарда се понижава директно в резултат на ефекта върху енергоемките метаболитни процеси на миокардната клетка и индиректно поради намаляване на следнатоварването.

Поради ефекта си върху гладката мускулатура на коронарните съдове, верапамил подобрява миокардния кръвоток, дори в постстенотичните области, и облекчава коронарните спазми.

Тези свойства допринасят за антиишемичната и антиангинозната ефикасност на Изокор при всички видове коронарна артериална болест.

Верапамил има изразен антиаритмичен ефект, особено при суправентрикуларни аритмии. Той забавя провеждането на импулсите в АВ-възела. Благодарение на това синусовият ритъм се възстановява и/или камерната честота се нормализира, в зависимост от вида на аритмията. Обикновено честотата или не е засегната, или е само минимално намалена.

Антихипертензивният ефект на верапамил произтича от намаляване на периферното съдово съпротивление, без повишаване на сърдечната честота като рефлексен отговор. Още на първия ден от лечението кръвното налягане спада; ефектът се запазва и при дългосрочна терапия.

### **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 екскретираното лекарство. Равновесните плазмени концентрации на норверапамил и верапамил са подобни.

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

#### **Абсорбция**





Повече от 90% от верапамил се абсорбира бързо от тънките черва след перорално приложение. Измерени са стойности на полуживот между 3 и 7 часа за елиминиране на непроменено вещество от плазмата след еднократно интравенозно и перорално приложение. Бионаличността е около два пъти по-висока при многократно приложение. Наличието на храна не оказва влияние върху бионаличността на верапамил.

#### **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.

При коронарна болест на сърцето и хипертония не е установена корелация между терапевтичния ефект и плазмената концентрация; определена корелация с плазменото ниво е установена само за ефекта върху PR интервала.

#### **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).

Елиминационният полуживот е от три до седем часа. Приблизително 50% от приложената доза се елиминира през бъбреците в рамките на 24 часа, 70% - в рамките на пет дни. До 16% от дозата се екскретира с изпражненията. Около 3% до 4% от екскретираното през бъбреците лекарство се екскретира като непроменено.

Общият клирънс на верапамил е почти толкова висок, колкото чернодробния кръвен поток, приблизително 1 L/h/kg (диапазон: 0,7–1,3 L/h/kg).

#### **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. Плазмените концентрации в стационарно състояние изглеждат малко по-ниски при педиатричната популация след перорално приложение в сравнение с наблюдаваните 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 при здрави бъбреци. Верапамил и норверапамил не се отстраняват значимо с хемодиализа.





#### *Чернодробна недостатъчност*

Полуживотът на верапамил е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция поради пониския перорален клирънс и по-високия обем на разпределение.

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проведени са репродуктивни проучвания при зайци и плъхове при перорални дози верапамил до 180 mg/m<sup>2</sup>/ден и 360 mg/m<sup>2</sup>/ден (в сравнение с максималната препоръчителна перорална дневна доза при хора от 300 mg/m<sup>2</sup>) и не са показали данни за тератогенност. При плъхове обаче доза, подобна на клиничната (360 mg/m<sup>2</sup>), е била ембриоцидна и е забавила растежа и развитието на плода. Тези ефекти са се проявили при наличие на майчина токсичност (отразена в намалена консумация на храна и наддаване на тегло при майките). Доказано е, че тази перорална доза причинява хипотония и при плъхове. Няма обаче адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

Сърдечносъдовите находки и дифузната гингивална хиперплазия, наблюдавани при хронична токсичност на верапамил хидрохлорид, са взети предвид в точка 4.8 (Нежелани реакции).

## **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) 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**

Дата на първо разрешаване: 11.06. 2003

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Август 2025

