

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Isoptin retard 120 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Isoptin retard, 240 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Isoptin retard 120 mg:

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 120 mg verapamiilvesinikkloriidi.

Isoptin retard 240 mg:

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 240 mg verapamiilvesinikkloriidi.

INN. *Verapamili hydrochloridum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Isoptin retard 240 mg: üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 37,1 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Isoptin retard 120 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on ümmargused valged kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on reljeefselt kirjutatud „KNOLL“ ning teisele küljele „120 SR“.

Isoptin retard 240 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on piklikud kahvatuohelised poolitusjoonega tabletid, mille ühel küljel on reljeefselt kujutatud kaks Knoll'i logo (kolmnurka). Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon. Stenokardia. Supraventrikulaarsed tahhüarütmiaid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Verapamiili annust kohandatakse individuaalselt vastavalt haiguse raskusastmele. Pikaajaline kliiniline kogemus on näidanud, et keskmine annus jääb kõigi näidustuste korral vahemikku 240...360 mg. Pikaajalise ravi korral ei tohi ööpäevane annus ületada 480 mg, kuigi suuremaid annuseid saab lühiajalise ravi puhul kasutada. Ravi kestus ei ole piiratud. Pärast verapamiili pikaajalist kasutamist ei tohi ravi lõpetada järsku. Annust on soovitatav vähendada järk-järgult.

Täiskasvanud ja üle 50 kg kehakaaluga noorukid

Hüpertensioon: Soovitatav ööpäevane annus on vahemikus 240 mg kuni 480 mg verapamiili, mis manustatakse 2 eraldi annusena.

Stenokardia: Soovitatav ööpäevane annus on vahemikus 240 mg kuni 480 mg verapamiili, mis manustatakse 2 eraldi annusena.

Paroksüsmaalne supraventrikulaarne tahhükardia, kodade laperdus ja/või virvendus:

Ööpäevased annused: Soovitatav ööpäevane annus on vahemikus 240 mg kuni 480 mg verapamiili, mis manustatakse 2 eraldi annusena.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Verapamiili kasutamisel tuleb olla ettevaatlik ning neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ravi peab toimuma hoolika jälgimise all (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on ravimite metabolism vähemal või suuremal määral aeglustunud sõltuvalt maksafunktsiooni häire raskusest, mistõttu on võimalik verapamiili toime tugevnemine ja pikenemine. Seega tuleb maksafunktsiooni kahjustusega patsientide annuseid kohandada erilise ettevaatusega ning ravi alguses manustada väikseid annuseid (vt lõik 4.4).

Eakad

Annustamise erisoovitused puuduvad, välja arvatud maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel, kelle puhul on annustamisel vajalik eriline ettevaatus, kuna ravimi metabolism on aeglustunud.

Manustamisviis

Ainult suukaudne. Tabletid tuleb alla neelata tervelt (mitte närida ega imeda), koos piisava koguse vedelikuga ja eelistatult söögi ajal või kohe pärast seda.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- Kardiogeenne šokk;
- Komplikatsioonidega (bradükardia, hüpotensioon, südame vasaku poole puudulikkus) südamelihase infarkti äge faas;
- Rasked erutusjuhtehäired, nt II või III astme sinuatriaalne või atrioventrikulaarne (AV) blokaad (välja arvatud funktsioneeriva südamestimulaatoriga patsiendid);
- Siinussõlme nõrkuse sündroom (välja arvatud funktsioneeriva südamestimulaatoriga patsiendid);
- Südamepuudulikkus ja väljutusfraktsiooni vähenemine alla 35% ja/või kopsu kiilrõhk üle 20 mmHg (välja arvatud juhul kui see on tekkinud sekundaarselt supraventrikulaarsele tahhükardiale, mis allub verapamiilravile);
- Kodade virvendus ja/või laperdus lisajuhteteede olemasolul (nt Wolff-Parkinson-White (WPW), Lown-Ganong-Levine sündroomid). Neil patsientidel kaasneb verapamiili manustamisega risk ventrikulaarse tahhüarütmia, sh ventrikulaarse fibrillatsiooni tekkeks;
- Samaaegne veenisese beetablokaatorite manustamine on vastunäidustatud patsientidel, kes saavad suukaudset ravi verapamiiliga (välja arvatud intensiivravi patsientidel, vt lõik 4.4);
- Kombinatsioon koos ivabradiiniga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Südameblokaad / I astme AV blokaad / Bradükardia (alla 50 löögi minutis) / Asüstoolia

Verapamiilvesinikkloriid mõjutab AV ja SA sõlmesid ning pikendab AV juhteaega. Kasutada ettevaatusega, sest teise või kolmanda astme AV blokaadi (vastunäidustus) või uni-, bi- või trifastsikulaarsete His'i kimbu blokaadide avaldumine nõuab verapamiilvesinikkloriidi järgmiste annuste manustamisest loobumist ning vajadusel sobiva ravi alustamist.

Verapamiilvesinikkloriid mõjutab AV ja SA sõlmesid ning harvadel juhtudel võib indutseerida teise või kolmanda astme AV blokaadi, bradükardiat ning äärmisel juhul asüstooliat. See on tõenäolisem

selliste patsientide puhul, kellel on siinussõlme nõrkuse sündroom (SA sõlme haigus), mis esineb sagedamini vanemaalistel patsientidel.

Asüstoolia teke teistel patsientidel kui siinussõlme nõrkusega isikud on tavaliselt lühiajaline (kestusega mõned sekundid või vähem), spontaanselt taastuva AV sõlme rütmiga või normaalse siinusrütmiga. Kui rütmi taastumine ei toimu kiiresti, tuleb otsekohe alustada sobivat ravi (vt lõik 4.8).

Antiarütmikumid, beetablokaatorid

Kardiovaskulaatsete toimete kahepoolne tugevnemine (kõrgema astme AV blokaad, kõrgema astme südame löögisageduse aeglustumine, südamepuudulikkuse teke ja hüpotensiooni süvenemine). Samaaegselt timolooli (beetaadrenergiline blokaator) sisaldavaid silmatilku ja suukaudset verapamiil kasutavatel patsientidel on täheldatud asümptomaatilist bradükardiat (36 lööki minutis) koos atriaalsõlme lonkava rütmiga.

Intravenoosselt manustatavate beetablokaatorite kasutamisest tuleb verapamiilvesinikkloriidiga teostatava ravi ajal hoiduda (välja arvatud intensiivravi korral).

Digoksiin

Kui verapamiili manustatakse samaaegselt digoksiiniga, tuleb digoksiini annust vähendada (vt lõik 4.5).

Südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega patsientidel, kelle väljutusfraktsioon on üle 35%, tuleb enne verapamiilravi alustamist tagada kompenseeritud seisund ning nende ravi peab olema adekvaatne.

Hüpotensioon (süstoolne vererõhk alla 90 mmHg)

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)

Vt lõik 4.5.

Neuromuskulaarse ülekande häired

Verapamiili kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, kui patsiendil on haigus, mis mõjutab neuromuskulaarset ülekandemehhanismi (*myasthenia gravis*, Lambert-Eaton'i sündroom, kaugelearenenud Duchenne'i lihasdüstroofia).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Ligikaudu 70% manustatud verapamiilist eritub metaboliitidena uriini. Kuigi võrdlevad uuringud on üldiselt näidanud, et neerufunktsiooni kahjustus ei mõjuta verapamiili farmakokineetikat lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel, on siiski soovitatav neil patsientidel verapamiili kasutada ettevaatusega ning neid tuleb hoolikalt jälgida.

Verapamiil ei ole eemaldatav hemodialüüsi teel.

Maksakahjustus

Kasutada ettevaatusega raske maksakahjustusega patsientidel (vt ka lõik 4.2 „Maksakahjustus“).

Abiained

Isoptin retard 120 mg

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Isoptin retard 240 mg

Ravim sisaldab 37,1 mg naatriumi ühes tablettis, mis on võrdne 1,9%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro metabolismi uuringud viitavad, et verapamiilvesinikkloriid metaboliseerub tsütokroom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C18 vahendusel. On näidatud, et verapamiil inhibeerib ensüümi CYP3A4 ja P-glükoproteiini (P-gp). Teatatud on kliiniliselt olulistest koostoimetest, kus ensüümi CYP3A4 inhibiitorid suurendasid verapamiili plasmakontsentratsiooni ning CYP3A4 indutseerijad langetasid seda – seetõttu tuleb patsiente jälgida ravimite koostoimete suhtes. Verapamiili manustamine koos ravimitega, mille metabolism toimub põhiliselt CYP3A4 vahendusel või mis on P-gp substraadid, võib olla seotud ravimi kontsentratsioonide suurenemisega. See võib suurendada või pikendada nii samaaegselt manustatava ravimi terapeutilist toimet kui ka kõrvaltoimeid.

Alljärgnevas tabelis on loetletud farmakokineetiliste põhjustega potentsiaalsed ravimite koostoimed:

Samaaegselt manustatav ravim	Võimalik toime verapamiili või kaasuva ravimi suhtes	Kommentaar
<i>Alfa-blokaatorid</i>		
Prasosiin	↑ prasosiini C _{max} (~40%), poolväärtusaeg ei muutu	Aditiivne hüpotensiivne toime.
Terasosiin	↑ terasosiini AUC (~24%) ning C _{max} (~25%)	
<i>Antiarütmikumid</i>		
Flekainiid	minimaalne toime flekainiidi plasmakliirensile (<~10%); verapamiili plasmakliirens ei muutu	Vt lõik 4.4.
Kinidiin	↓ kinidiini oraalne kliirens (~35%)	Hüpotensioon. Hüpertroofilise obstruktiivse kardiomüopaatiaga patsientidel on võimalik kopsuturse esinemine.
<i>Astmavastased ravimid</i>		
Teofülliin	↓ nii oraalne kui süsteemne kliirens (~20%)	Suitsetajatel oli kliirensi langus väiksem (~11%).
<i>Antikonvulsandid/epilepsiavastased ained</i>		
Karbamasepiin	ravile raskesti alluva osalise epilepsiaga patsientidel ↑ karbamasepiini AUC (~46%)	Karbamasepiini taseme tõus. Seetõttu võivad avalduda karbamasepiini kõrvaltoimed nagu diploopia, peavalu, ataksia või pearinglus.
Fenütoiin	↓ verapamiili kontsentratsioon plasmal	
<i>Antidepressandid</i>		
Imipramiin	↑ imipramiini AUC (~15%)	Puudub toime aktiivse metaboliidi desipramiini kontsentratsioonile.
<i>Diabeedivastased ravimid</i>		
Glibenklamiid	↑ Glibenklamiidi C _{max} (~28%), AUC (~26%)	
Metformiin	Verapamiili koosmanustamine metformiiniga võib vähendada metformiini tõhusust.	
<i>Podagravastased ravimid</i>		
Kolhitsiin	↑ kolhitsiini AUC (~2,0 korda) ja C _{max} (~1,3 korda)	Vähendage kolhitsiini annust (vt kolhitsiini ravimi omaduste kokkuvõte)
<i>Infektsioonivastased ained</i>		
Klaritromütsiin	verapamiili sisalduse võimalik ↑	

Erütromütsiin	verapamiili sisalduse võimalik ↑	
Rifampitsiin	↓ verapamiili AUC (~97%), C _{max} (~94%) ning suukaudne biosaadavus (~92%)	Vererõhku alandav toime võib olla vähenenud.
Telitromütsiin	verapamiili sisalduse võimalik ↑	
Kasvajavastased ravimid		
Dokсорubitsiin	Verapamiili suukaudsel manustamisel ↑ dokсорubitsiini AUC (104%) ja C _{max} (61%)	Väikeserakulise kopsuvähiga patsientidel
	Verapamiili intravenoosel manustamisel dokсорubitsiini farmakokineetikas märkimisväärset muutust ei ole	Progresseeruva kasvajaga patsientidel
Barbituraadid		
Fenobarbitaal	↑ verapamiili oraalne kliirens (~5 korda)	
Bensodiasepiinid ja teised anksiolüütikumid		
Buspiroon	↑ buspirooni AUC ja C _{max} (~3,4 korda)	
Midasolaam	↑ midasolaami AUC (~3 korda) ja C _{max} (~2 korda)	
Beeta-blokaatorid		
Metoprolol	stenokardiaga patsientidel ↑ metoprololi AUC (~32,5%) ja C _{max} (~41%)	Vt lõik 4.4.
Propranolol	stenokardiaga patsientidel ↑ propranololi AUC (~65%) ja C _{max} (~94%)	
Südameglükosiidid		
Digitoksiin	↓ digitoksiini totaalne kliirens organismis (~27%) ning ekstrarenaalne kliirens (~29%)	
Digoksiin	Tervetel vabatahtlikel ↑ digoksiini C _{max} (~44%), ↑ digoksiini C _{12h} (~53%), ↑ digoksiini C _{ss} (~44%) ja ↑ digoksiini AUC (~52%)	Vähendage digoksiini annust.
H2-retseptori antagonistid		
Tsimeidiin	↑ nii R- (~25%) kui S- (~40%) verapamiili AUC ning vastavalt ↓ R- ja S-verapamiili kliirens	
Immunoloogilised /immunosupressiivsed preparaadid		
Tsüklosporiin	↑ tsüklosporiini AUC, C _{ss} ja C _{max} (~45%)	
Everoliimus	everoliimus: ↑ AUC (~3,5 korda) ja ↑ C _{max} (~2,3 korda); verapamiil: ↑ C _{trough} (~2,3 korda)	Võimalik, et tuleb määrata everoliimuse kontsentratsioone ja kohandada annuseid.
Siroliimus	siroliimus: ↑ AUC (~2,2 korda); S-verapamiil: ↑ AUC (~1,5 korda)	Võimalik, et tuleb määrata siroliimuse kontsentratsioone ja kohandada annuseid.
Takroliimus	takroliimuse sisalduse võimalik ↑	
Lipiidide sisaldust vähendavad ravimid (HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid)		
Atorvastatiin	atorvastatiini sisalduse	Täiendav informatsioon on

	võimalik ↑ verapamiili AUC ↑ 43% võrra	toodud allpool.
Lovastatiin	lovastatiini sisalduse võimalik ↑ ↑ verapamiili AUC (~63%) ja C _{max} (~32%)	
Simvastatiin	↑ simvastatiini AUC (~2,6 korda) ja C _{max} (~4,6 korda)	
<i>Serotoniinireseptorite agonistid</i>		
Almotriptaan	↑ almotriptaani AUC (~20%) ja ↑ C _{max} (~24%)	
<i>Urikosuurilised preparaadid</i>		
Sulfiinpüraasoon	↑ verapamiili oraalne kliirens (~3 korda) ↓ biosaadavus (~60%)	Vererõhku langetav toime võib väheneda.
<i>Antikoagulandid</i>		
Dabigatraan	Suukaudse verapamiili manustamisel koos dabigatraaneteksilaadiga (150 mg) (P-gp substraat) suurenesid dabigatraani maksimaalne kontsentratsioon (C _{max}) ja kõvera alune pindala (AUC), aga selle muutuse suurusjärg erineb olenevalt verapamiili manustamise ajast ja ravimvormist. 240 mg verapamiili toimeainet aeglustatult vabastava ravimvormi manustamisel koos dabigatraaneteksilaadiga suurenes dabigatraani kontsentratsioon (C _{max} suurenes ligikaudu 90% ja AUC ligikaudu 70%).	Verapamiili kombineerimisel dabigatraaneteksilaadiga on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, eriti veritsuse tekke korral, mis on tõenäolisem kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel.
Teised otsese toimega suukaudsed antikoagulandid	Otsese toimega suukaudsete antikoagulantide suurenenud imendumine, sest need on P-gp substraadid; võimalik ka CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate otsese toimega suukaudsete antikoagulantide vähenenud eliminatsioon; see võib suurendada otsese toimega suukaudsete antikoagulantide süsteemset biosaadavust.	Mõned andmed viitavad võimalikule suurenenud veritsusriskile, eeskätt patsientidel, kellel on ka teisi riskitegureid. Koos verapamiiliga kasutades võib olla vajalik vähendada otsese toimega suukaudse antikoagulandi annust (vt annustamise juhendit otsese toimega suukaudse antikoagulandi ravimiteabest).
<i>Teised südamesse toimivad ravimid</i>		
Ivabradiin	Samaaegne kasutamine koos ivabradiiniga on vastunäidustatud verapamiili täiendava südame löögisageduse alandamise tõttu.	Vt lõik 4.3.
<i>Teised</i>		
Greibimahl	↑ R- (~49%) ja S- (~37%) verapamiili AUC ↑ R- (~75%) ja S- (~51%)	Eliminatsiooni poolväärtusaeg ja renaalne kliirens ei muutu.

	verapamiili C_{max}	Verapamiilravi ajal ei tohiks greibimahla juua.
Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ R- (~78%) ja S- (~80%) verapamiili AUC ning samasugune langus on täheldatav ka C_{max} puhul	

HIV ravis kasutatavad viirusevastased ained

Kuna mõned HIV ravis kasutatavad viirusevastased ained (nt ritonaviir) inhibeerivad verapamiili metabolismi, võib viimase plasmakontsentratsioon suurendada. Sellisel juhul tuleb olla ettevaatlik või vähendada verapamiili annuseid.

Liitium

Samaaegsel ravil verapamiiliga on teatatud suurenenud tundlikkusest liitiumi toimele (neurotoksilisusest), mis esines nii seerumi liitiumisisalduse suurenemisel kui ka muutumatute liitiumi tasemete juures. Samas on verapamiili lisamine ravile põhjustanud liitiumi seerumitaseme langust patsientidel, kes said stabiilsetes annustes pikemaajalist suukaudset liitiumravi. Mõlemat ravimit kasutavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Neuromuskulaarsed blokaatorid

Kliinilised ja loomkatsete andmed kinnitavad, et verapamiil võib võimendada neuromuskulaarsete blokaatorite (kuraare tüüpi ja depolariseerivad ained) toimet. Võimalik, et nende ravimite samaaegsel kasutamisel tekib vajadus vähendada verapamiili annust ja/või neuromuskulaarse blokaatori annust.

Intravenoosne dantroleen: antud lihaslõõgasti intravenoosne manustamine samaaegselt koos verapamiiliga on potentsiaalselt ohtlik (võib põhjustada loomadel fataalset ventrikulaarset fibrillatsiooni) ning ei ole seetõttu soovitatav.

Atsetüülsalitsüülhape

Suurenenud kalduvus veritsemisele.

Etanool (alkohol)

Verapamiil aeglustab etanooli metabolismi, mis suurendab etanooli sisaldust plasmas ja tugevdab alkoholi toimet.

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (statiinid)

Patsientidel, kes kasutavad verapamiili, tuleks HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega (nt simvastatiin, atorvastatiin või lovastatiin) teostatavat ravi alustada madalaima võimaliku annusega ning annust suurendada tiitrimise teel. Kui verapamiilravi alustatakse patsientidel, kes juba kasutavad HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid (nt simvastatiini, atorvastatiini või lovastatiini), tuleks kaaluda statiini annuse vähendamist ja selle uut tiitrimist vastavalt plasma kolesteroolisisaldusele.

Fluvastatiin, pravastatiin ja rosuvastatiin ei metaboliseeru CYP3A4 kaudu ja seetõttu on nende koostoimed verapamiiliga vähem tõenäolised.

Antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja vasodilataatorid

Hüpotensiivse toime tugevnemine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Verapamiili kasutamise kohta rasedatel puuduvad piisavad hästikontrollitud uuringuandmed. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Et loomadel läbi viidud reproduktiivsuse uuringute tulemused ei ole alati inimestele ülekantavad, siis tohib seda ravimit raseduse ajal kasutada üksnes selge vajaduse korral (vt lõik 5.3).

Imetamine

Verapamiil läbib platsentaarbarjääri ja on määratav nabaväädi veenidest sünnituse ajal võetud veres (kontsentratsioonid plasmas vastavad 20...92%-le ravimi kontsentratsioonist ema vereplasmas).

Kahjulikke toimeid vastsündinutele ei täheldatud, kui ravimit kasutati lühikese aja jooksul enne sünnitust. Samas on selliste juhtumite arv liiga väike, et tõestada ravimi kasutamise ohutust. Puuduvad kogemused ravimi kasutamisega raseduse esimesel ja teisel trimestril.

Verapamiil/metaboliidid erituvad rinnapiima. Piiratud hulk andmeid inimeste kohta näitab, et suukaudsel manustamisel imikuni jõudev annus on madal (0,1...1% ema suukaudsest annusest). Riski vastsündinule/imikule ei saa siiski välistada. Tulenevalt tõsiste kõrvaltoimete tekkeriskist rinnaga toidetavatel imikutel, tohib verapamiili raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui see on emale tingimata vajalik.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hüpertensioonivastase toime tõttu võib verapamiil, sõltuvalt patsiendi individuaalsest tundlikkusest, mõjutada reaktsioonikiirust sel määral, et kahjustab sõidukijuhtimise, masinate käsitsemise ja ohtlikes tingimustes töötamise võimet. See kehtib rohkem ravi alustamisel, pärast annuse suurendamist, üleminekul teiselt ravimilt ning koostoimes alkoholiga. Verapamiil võib suurendada vere alkoholisisaldust ja aeglustada selle eliminatsiooni. Seetõttu võib alkoholi toime olla tavapärasest tugevam.

4.8 Kõrvaltoimed

Märkus

Südamestimulaatoriga patsientidel võib ravikuur verapamiiliga suurendada tundlikkuse ja kiiruse läve.

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud verapamiili kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgsel kasutamisel või IV faasi kliinilistes uuringutes ning need on loetletud all tabelis organsüsteemi klasside kaupa. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, pearinglus, seedetrakti häired: iiveldus, kõhukinnisus ja kõhuvalu, samuti bradükardia, tahhükardia, palpitatsioonid, hüpotensioon, õhetus, perifeersed tursed ja väsimus.

Verapamiili kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse järelevalve raames.

MedDRA organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus, erüteem
Ainevahetus- ja toitumishäired				Glükoositalumatus, hüperkaleemia
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu		Paresteesia, treemor	Ekstrapüramidaalne häire, paralüüs (tetraparees) ¹ , krambid
Psühhiaatrilised häired			Unisus	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus	Vertiigo
Südame häired	Bradükardia	Palpitatsioonid, tahhükardia		Atrioventrikulaarne blokaad (I, II, III aste), südamepuudulikkus, siinuseiskus,

				siinusbradükardia, asüstoolia
Vaskulaarsed häired	Õhetus, hüpotensioon			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Bronhospasm, düspnoe
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus, iiveldus	Kõhuvalu	Oksendamine	Ebamugavustunne kõhus, igemete hüperplaasia, iileus, kõhupuhitus
Naha ja nahaaluskoeh kahjustused			Hüperhidroos	Angioödeem, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, alopeetsia, sügelus, kihelus, purpur, maakulopapulaarne lööve, urtikaaria
Lihaskoe ja sidekoeh kahjustused				Liigesevalu, lihasnõrkus, lihasvalu
Neerude ja kuseteede häired				Neerupuudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Ereksioonihäire, galaktorröa, günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeersed tursed	Väsimus		
Uuringud				Vere prolaktiinisalduse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse tõus

¹ Esines üks turustamisjärgne tegevitus paralüüsist (tetraparees), mida seostatakse verapamiili ja kolhitsiini kooskasutamisega. Selle põhjustajaks võis olla kolhitsiin, mis läbis hematoentsefaalbarjääri tänu verapamiili CYP3A4 ja P-gp-d inhibeerivale toimele (vt lõik 4.5).

Üksikjuhtudel on teatatud *myasthenia gravis*'est, Eaton-Lamberti sündroomist ja kaugelearenenud Duchenne'i lihasdüstroofiast.

Väga harvadel juhtudel esines naha ja/või limaskestaveritsusi, mis avaldusid petehhiatena. Üksikjuhtudel on teatatud nahareaktsioonidest, mis meenutavad päikesepõletust (fotodermatiit).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Verapamiili üleannustamise sümptomid sõltuvad manustatud kogusest, ajast, mille möödudes alustati esmaabivõtete kasutamist ja müokardi kontraktsioonivõimest (sõltub vanusest).

Järgnevaid sümptomeid on täheldatud verapamiili raske üleannustamise puhul:

Teadvusehäired kuni koomani, vererõhu järsk langus, bradükardia (kuni raskekujulise AV-blokaadi ja siinussõlme seiskuseni), stuupor, tahhükardia, hüperglükeemia, hüpokaleemia, metaboolne atsidoos, hüpoksia, kardiogeenne šokk kopsutursega, äge respiratoorse distressi sündroom.

Üleannustamise tõttu on esinenud ka surmajuhumeid.

Üleannustamise ravi

Peamised terapeutilised eesmärgid on raviaine eemaldamine organismist ja stabiilse kardiovaskulaarse funktsiooni taastamine.

Rakendatavad terapeutilised meetmed sõltuvad manustamisest möödunud ajast ja manustamisviisist ning samuti tekkinud sümptomitest ning nende raskusastmest. Arst peaks meeles pidama, et üleannustamise korral suure koguse toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega, võib toimeaine vabanemine ja imendumine seedetraktist võtta rohkem kui 48 tundi.

Seetõttu soovitatakse maoloputust ka 12 tundi pärast ravimi manustamist või veelgi hiljem, kui ei ole täheldatud soolemotoorikat (soolehääled). Kui kahtlustatakse üleannustamist toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega, võib rakendada mitmeid ravimeetmeid, nt oksendamise esile kutsumine, mao- ja peensoole loputus, mida jälgitakse endoskoobiga, soolte tühjendamine, lahtistite manustamine ja klistiir ülenevas käärsooles.

Hemodialüüs ei ole soovitatav, sest verapamiil ei ole dialüüsitav. Hemofiltratsiooni ning (võimalusel) plasmafereesi (kaltsiumikanali blokaatorid seonduvad tugevalt plasmavalkudega) siiski soovitatakse.

Soovitavad on üldised intensiivravi elustamisvõtted, nagu ekstratorakaalne südamemassaaž, kunstlik hingamine, defibrillatsioon ja/või kardiostimulaator.

Spetsiifilised abinõud

Kardiodepresiivsete toimete, nagu hüpotensiooni ja bradükardia, kõrvaldamine.

Bradükardiat ravitakse sümptomaatiliselt atropiini ja/või beeta-sümpatomimeetikumidega (isoprenaliin, orsiprenaliin). Eluohtrliku bradükardia puhul on nõutav ajutine kardiostimulaator.

Spetsiifiline antidoot on kaltsium, nt 10...20 ml 10% kaltsiumglükonaadi lahust intravenoosselt (2,25...4,5 mmol); vajadusel korrata või manustada tilkinfusioonina (nt 5 mmol/tunnis).

Hüpotensiooni kui kardiogeense šoki ja arteriaalse vasodilatatsiooni tagajärge ravitakse dopamiini (kuni 25 µg/kg kehakaalu kohta/min), dobutamiini (kuni 15 µg/kg kehakaalu kohta/min), adrenaliini või noradrenaliiniga. Nende ravimite annustamine sõltub vaid toimest, mida soovitakse saavutada. Asüstoolia puhul rakendatakse tavapäraseid võtteid, sh beeta-adrenergilist stimuleerimist (nt isoproterenoolvesinikkloriid). Seerumi kaltsiumi taseme peab hoidma normi ülemisel piiril või kergelt üle normi. Üleannustamise ravi algfaasis asendatakse arteriaalse vasodilatatsiooni tõttu lisaks vedelikku (Ringeri või naatriumkloriidi lahusega).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed kaltsiumikanali blokaatorid otsese toimega südamesse, fenüülalküülamiini derivaadid, ATC-kood: C08DA01.

Verapamiil pärssib kaltsiumi (ja võimalik, et ka naatriumi) ionide sissevoolu läbi aeglaste kanalite konduktsiooni- ja kontraktsioonivõimelistesse südamelihase rakkudesse ja veresoonte silelihasrakkudesse. Verapamiili arütmiaavastane toime on ilmselt tingitud selle mõjust aeglastele kanalitele südame erutusjuhtesüsteemi rakustikus.

Sinuaatriaalse (SA) ja atrioventrikulaarse (AV) sõlme elektriline aktiivsus sõltub suurel määral kaltsiumi ionide sissevoolust läbi aeglaste kanalite. Pärssides selle sissevoolu, aeglustab verapamiil

impulsi edasikandumist AV sõlmes ning pikendab efektiivset refraktaarset faasi AV sõlmes vastavalt sellele kiirusele. Selle toime tagajärjel aeglustub ventrikulaarne sagedus kodade laperduse ja/või kodade virvenduse ja kiire ventrikulaarse vastusega patsientidel. Takistades impulsi korduvat sisenemist AV sõlme, võimaldab verapamiil taastada normaalse siinusrütmi paroksüsmaalsete supraventrikulaarsete tahhükardiatega (PSVT), sh Wolff-Parkinson-White (WPW) sündroomiga patsientidel. Verapamiilil puudub toime konduktiivsusele lisajuhteteedes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Verapamiil ei muuda normaalset kodade aktsioonipotentsiaali või intraventrikulaarset konduktsiooniga, kuid vähendab amplituudi, depolarisatsioonikiirust ja juhtivust pärsitud atriaalsetes kiududes.

Katsetes isoleeritud küülikusüdamel leiti, et verapamiili kontsentratsioonid, mis märgatavalt mõjutasid SA sõlme kiudusid või AV sõlme ülemise ja keskmise osa kiudusid, omasid vaid väga vähest toimet AV sõlme alumise (NH) regiooni kiududele ning ei omanud toimet kodade aktsioonipotentsiaalidele ega Hisi kimbu kiududele.

Verapamiil ei indutseeri perifeerset arteriaalset spasmi, ei muuda seerumis totaalse kaltsiumi taset. Verapamiil vähendab järelkoormust ja südamelihase kontraktiilsust. Enamikul patsientidest, sh orgaanilise südamehaiguse korral, põhineb verapamiili negatiivne inotroopne toime järelkoormuse vähendamisel ning kardiaalset indeks tavaliselt ei vähene, kuid mõõduka kuni raskekujulise südamefunktsiooni kahjustusega patsientidel (kopsu kiilrõhk üle 20 mmHg, väljutusfraktsioon alla 30%) võib täheldada südamepuudulikkuse akuutset halvenemist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Verapamiilvesinikkloriid on ratseemiline segu, mis koosneb võrdsetes osades R-enantiomeerist ja S-enantiomeerist. Verapamiili metabolism on ulatuslik. Norverapamiil on üks 12-st uriinist tuvastatud metaboliidist, mis katab 10...20% verapamiili farmakoloogilisest toimest ning moodustab 6% eritunud ravimist. Norverapamiili ja verapamiili tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioonid on sarnased. Korduval üks kord ööpäevas annustamisel saabub tasakaaluseisund kolme kuni nelja päevaga.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub peensoolest kiiresti rohkem kui 90% verapamiilist.

Verapamiili toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi ühekordse annuse manustamise järgselt on muutumatu ühendi keskmine süsteemne biosaadavus 22% ning verapamiili toimeainet modifitseeritult vabastava ravimvormi puhul on see ligikaudu 33%, mis tähendab ekstensiivset maksa esmapassaaži metabolismi.

Korduval manustamisel suureneb biosaadavus ligikaudu kahekordselt. Verapamiili maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub üks kuni kaks tundi pärast toimeainet kiiresti vabastavate tablettide manustamist ja neli kuni viis tundi pärast toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettide manustamist.

Norverapamiili maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub vastavalt ligikaudu üks või viis tundi pärast toimeainet kiiresti või modifitseeritult vabastava ravimvormi manustamist. Toit ei mõjuta verapamiili biosaadavust.

Jaotumine

Verapamiil jaotub laialdaselt kudedesse, jaotusmahuga 1,8...6,8 l/kg tervetel isikutel. Verapamiili seonduvus plasmavalkudele on ligikaudu 90%.

Biotransformatsioon

Verapamiil metaboliseerub ulatuslikult. *In vitro* metabolismi uuringutes on tõestatud, et verapamiil metabolism toimub tsütokroom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C18 vahendusel. Tervetel meestel läbib suukaudselt manustatud verapamiilvesinikkloriid ulatusliku metabolismi maksas, tuvastatud on 12 metaboliiti, enamik neist aga marginaalsetes kogustes. Peamised metaboliidid on mitmesugused N ja O-dealküülitud verapamiili produktid. Tekkinud metaboliitidest on vaid norverapamiilil vähene farmakoloogiline toime (võrreldes algühendiga umbes 20%), mida täheldati koertel läbi viidud uuringus.

Eliminatsioon

Intravenoosse manustamise järgselt toimub verapamiili eliminatsioon biekspponentsiaalselt, kiire varajase jaotusfaasiga (poolväärtusaeg ligikaudu neli minutit) ja aeglasema terminaalse eliminatsioonifaasiga (poolväärtusaeg kaks kuni viis tundi). Suukaudse manustamise järel on eliminatsiooni poolväärtusaeg kolm kuni seitse tundi. Ligikaudu 50% manustatud annusest eritub renaalset 24 tunni jooksul, 70% viie ööpäeva jooksul. Kuni 16% annusest eritub roojaga. Ligikaudu 3...4% renaalset eritunud ravimist eritub muutumatul kujul. Verapamiili kogukliirens on peaaegu samaväärne maksa verevooluga, ligikaudu 1 l/h/kg (vahemikus 0,7...1,3 l/h/kg).

Patsientide erirühmad

Geriaatriline kasutamine: Vananemine mõjutab verapamiili farmakokineetikat hüpertensiooniga patsientidel. Eliminatsiooni poolväärtusaeg võib eakatel pikeneda. On leitud, et verapamiili hüpertensioonivastane toime ei ole vanusega seotud.

Neerupuudulikkus: Neerufunktsiooni kahjustus ei mõjuta verapamiili farmakokineetikat, nagu on näidanud võrdlevad uuringud lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel ja tervete neerudega isikutel. Verapamiil ja norverapamiil ei ole olulisel määral hemodialüüsitavad.

Maksapuudulikkus: Verapamiili poolväärtusaeg on maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel pikenenud, mis tuleneb oralse kliirensi aeglustumisest ja suuremast jaotusruumalast.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Küülikutel ja rottidel viidi läbi reproduktsiooniuuringud verapamiili suukaudsete annustega kuni 180 mg/m² ööpäevas ja 360 mg/m² ööpäevas (võrreldes maksimaalse soovitatava inimese suukaudse ööpäevase annusega 300 mg/m² ööpäevas) ning ravimil ei leitud teratogeenseid toimeid. Rottidele oli kliinilisele annusele sarnane annus (360 mg/m²) embrüotsiidne ning põhjustas mahajäämust loote kasvus ja arengus. Need kõrvaltoimed esinesid emaslooma toksilisuse korral (mis peegeldus emasloomade vähenenud toidutarbimises ja kaaluübe vähenemises). Rottidel põhjustasid sellised suukaudsed annused ka hüpotensiooni. Siiski puuduvad samas piisavad ja hästikontrollitud uuringud rasedatel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Isoptin retard 120 mg:

Puhastatud vesi, hüpromelloos, makrogool 400, makrogool 6000, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, montaanglükoolvaha, naatriumalginaat, povidoon (konstant C = 30), talk, titaandioksiid (E171).

Isoptin retard 240 mg:

Kinoliinkollase alumiiniumisool (E104) ja indigokarmiini alumiiniumisool (E132), puhastatud vesi, hüpromelloos, makrogool 400, makrogool 6000, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, montaanglükoolvaha, naatriumalginaat, povidoon (konstant C = 30), talk, titaandioksiid (E171).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Isoptin retard 120 mg: 2 aastat

Isoptin retard 240 mg: 3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Isoptin retard 120 mg:

Pakend sisaldab 20 toimeainet prolungeeritud vabastavat tabletti (10 tabletti blistris).

Pakend sisaldab 100 toimeainet prolungeeritud vabastavat tabletti (20 tabletti blistris).

Isoptin retard 240 mg:

Pakend sisaldab 20 toimeainet prolungeeritud vabastavat tabletti (10 tabletti blistris).

Pakend sisaldab 100 toimeainet prolungeeritud vabastavat tabletti (10 tabletti blistris).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Healthcare SIA

Mūkusalas 101

Rīga, LV-1004

Läti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Isoptin retard 120 mg: 127796

Isoptin retard 240 mg: 135996

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Isoptin retard 120 mg:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.03.1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.12.2011

Isoptin retard 240 mg:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.06.1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2021