

# 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*

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).

## 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: Soovitav 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 kiirõhk 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 veenisise beeta-blokaatorite manustamine on vastunäidustatud patsientidel, kes saavad suukaudset ravi verapamiiliga (välja arvatud intensiivravi patsientidel, vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

Verapamiil 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.

Verapamiilvesinikkloriidi 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 vanemaelistel 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 rütm taastumine ei toimu kiiresti, tuleb otsekohe alustada sobivat ravi (vt lõik 4.8).

#### **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. Verapamiili ei ole dialüüsitav.

##### Maksakahjustus

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

### 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.

Alljärgnevas tabelis on loetletud potentsiaalsed ravimite koostoimed, mis on farmakokineetilistel põhjustel seotud CYP450 ensüümisüsteemiga.

| Samaaegselt manustatav ravim                    | Võimalik toime verapamiili või kaasuva ravimi suhtes   | Kommentaar   |
|---|--|--|
| <b>Alfa-blokaatorid</b>                         |  |  |
| Prasosiin                                       | ↑ prasosiini $C_{max}$ (~40%),<br>poolväärtusaeg ei muutu  | Aditiivne hüpotensiivne toime.   |
| Terasosiin                                      | ↑ terasosiini AUC (~24%) ning<br>$C_{max}$ (~25%)  |  |
| <b>Antiarütmikumid</b>                          |  |  |
| Flekainiid                                      | minimaalne toime flekainiidi<br>plasmakliirensile (<~10%);<br>verapamiili plasmakliirens ei<br>muutu | Vt lõik 4.4.   |
| Kinidiin  | ↓ kinidiini oraalne kliirens<br>(~35%)   | Hüpotensioon.<br>Hüpertroofilise obstruktiivse<br>kardiomüopaatiaga patsientidel<br>on võimalik kopsuturse<br>esinemine. |
| <b>Astmavastased ravimid</b>                    |  |  |
| Teofülliin                                      | ↓ nii oraalne kui süsteemne<br>kliirens (~20%)   | Suitsetajatel oli kliirensi langus<br>väiksem (~11%).  |
| <b>Antikonvulsandid/epilepsiavastased ained</b> |  |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Karbamasepiin                                      | ravile raskesti alluva osalise epilepsiaga patsientidel ↑<br>karbamasepiini AUC (~46%)                 | Karbamasepiini taseme tõus. Seetõttu võivad avalduda karbamasepiini kõrvaltoimed nagu diploopia, peavalu, ataksia või pearinglus. |
| Fenütoiin  | ↓ verapamiili kontsentratsioon plasmal   |   |
| <b>Antidepressandid</b>                            |  |   |
| Imipramiin   | ↑ imipramiini AUC (~15%)   | Puudub toime aktiivse metaboliidi desipramiini kontsentratsioonile.   |
| <b>Diabeedivastased ravimid</b>                    |  |   |
| Glibenklamiid                                      | ↑ Glibenklamiidi C <sub>max</sub> (~28%),<br>AUC (~26%)  |   |
| <b>Podagravastased ravimid</b>                     |  |   |
| Kolhitsiin   | ↑ kolhitsiini AUC (~2,0 korda)<br>ja C <sub>max</sub> (~1,3 korda)                                     | Vähendage kolhitsiini annust (vt kolhitsiini ravimi omaduste kokkuvõte)   |
| <b>Infektsioonivastased ained</b>                  |  |   |
| Klaritromütsiin                                    | verapamiili sisalduse võimalik ↑   |   |
| Erütromütsiin                                      | verapamiili sisalduse võimalik ↑   |   |
| Rifampitsiin                                       | ↓ verapamiili AUC (~97%),<br>C <sub>max</sub> (~94%) ning suukaudne biosaadavus (~92%)                 | Vererõhku alandav toime võib olla vähenenud.  |
| Telitromütsiin                                     | verapamiili sisalduse võimalik ↑   |   |
| <b>Kasvajavastased ravimid</b>                     |  |   |
| Doksorubitsiin                                     | Verapamiili suukaudsel manustamisel ↑ doksorubitsiini AUC (104%) ja C <sub>max</sub> (61%)             | Väikeserakulise kopsuvähiga patsientidel  |
|  | Verapamiili intravenoosel manustamisel doksorubitsiini farmakokineetika märkimisväärset muutust ei ole | Progresseeruva kasvajaga patsientidel   |
| <b>Barbituraadid</b>                               |  |   |
| Fenobarbitaal                                      | ↑ verapamiili oraalne kliirens (~5 korda)  |   |
| <b>Bensodiasepiinid ja teised anksiolüütikumid</b> |  |   |
| Buspiroon  | ↑ buspirooni AUC ja C <sub>max</sub> (~3,4 korda)  |   |
| Midasolaam   | ↑ midasolaami AUC (~3 korda)<br>ja C <sub>max</sub> (~2 korda)   |   |
| <b>Beeta-blokaatorid</b>                           |  |   |
| Metoprolol   | stenokardiaga patsientidel ↑<br>metoprololi AUC (~32,5%) ja C <sub>max</sub> (~41%)                    | Vt lõik 4.4.  |
| Propranolol  | stenokardiaga patsientidel ↑<br>propranololi AUC (~65%) ja C <sub>max</sub> (~94%)                     |   |
| <b>Südameglükosiidid</b>                           |  |   |
| Digitoksiin  | ↓ digitoksiini totaalne kliirens organismis (~27%) ning ekstrarenaalne kliirens (~29%)                 |   |
| Digoksiin  | Tervetel vabatahtlikel ↑ digoksiini C <sub>max</sub> (~44%),   | Vähendage digoksiini annust..   |

|   |   |   |
|---|---|---|
|   | ↑ digoksiini $C_{12h}$ (~53%),<br>↑ digoksiini $C_{ss}$ (~44%) ja<br>↑ digoksiini AUC (~52%)                  |   |
| <b>H2-retseptori antagonistid</b>   |   |   |
| Tsimetidiin   | ↑ nii R- (~25%) kui S- (~40%)<br>verapamiili AUC ning vastavalt<br>↓ R- ja S-verapamiili kliirens             |   |
| <b>Immunoloogilised /immunosupressiivsed preparaadid</b>                        |   |   |
| Tsöklosporiin   | ↑ tsüklosporiini AUC, $C_{ss}$ ja<br>$C_{max}$ (~45%)   |   |
| Everoliimus   | everoliimus: ↑ AUC<br>(~3,5 korda) ja ↑ $C_{max}$<br>(~2,3 korda); verapamiil: ↑<br>$C_{trough}$ (~2,3 korda) | Võimalik, et tuleb määrata<br>everoliimuse kontsentratsioone<br>ja kohandada annuseid.                                    |
| Siroliimus  | siroliimus: ↑ AUC (~2,2 korda);<br>S-verapamiil: ↑ AUC<br>(~1,5 korda)  | Võimalik, et tuleb määrata<br>siroliimuse kontsentratsioone ja<br>kohandada annuseid.                                     |
| Takroliimus   | takroliimuse sisalduse<br>võimalik ↑  |   |
| <b>Lipiidide sisaldust vähendavad ravimid (HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid)</b> |   |   |
| Atorvastatiin   | atorvastatiini sisalduse<br>võimalik ↑<br>verapamiili AUC ↑ 43% võrra   | Täiendav informatsioon on<br>toodud allpool.  |
| Lovastatiin   | lovastatiini sisalduse võimalik ↑<br>↑ verapamiili AUC (~63%) ja<br>$C_{max}$ (~32%)                          |   |
| Simvastatiin  | ↑ simvastatiini AUC (~2,6<br>korda) ja $C_{max}$ (~4,6 korda)   |   |
| <b>Serotoniinireseptorite agonistid</b>   |   |   |
| Almotriptaan  | ↑ almotriptaani AUC (~20%) ja<br>↑ $C_{max}$ (~24%)   |   |
| <b>Urikosuurilised preparaadid</b>  |   |   |
| Sulfiinpürasoon   | ↑ verapamiili oraalne kliirens<br>(~3 korda)<br>↓ biosaadavus (~60%)  | Vererõhku langetav toime võib<br>väheneda.  |
| <b>Teised</b>   |   |   |
| Greibimahl  | ↑ R- (~49%) ja S- (~37%)<br>verapamiili AUC<br>↑ R- (~75%) ja S- (~51%)<br>verapamiili $C_{max}$              | Eliminatsiooni poolväärtusaeg<br>ja renaalne kliirens ei muutu.<br><br>Verapamiilravi ajal ei tohiks<br>greibimahla juua. |
| Liht-naistepuna ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                 | ↓ R- (~78%) ja S- (~80%)<br>verapamiili AUC ning<br>samasugune langus on<br>tähtsustatav ka $C_{max}$ puhul   |   |

#### *HIV ravis kasutatavad viirusevastased ained*

Kuna mõned HIV ravis kasutatavad viirusevastased ained (nt ritonaviir) inhibeerivad verapamiili metabolismi, võib viimase plasmakontsentratsioon suurened. 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.

#### *Antiarütmikumid, beetablokaatorid*

Kardiovaskulaatsete toimete kahepoolne tugevnemine (raskekujuline AV blokaad, raskekujuline 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 aatriaalsõlme lonkava rütmiga.

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

## **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 vastündinutele 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 kasutamise 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  |
| Närvisüsteemi häired           | Pearinglus, peavalu  |                              | Paresteesia, treemor | Ekstrapüramidaalne häire, paralüüs (tetraparees) <sup>1</sup> , krambid  |
| Psühhiaatrilised häired        |                      |                              | Unisus               |  |
| Kõrva ja labürindi kahjustused |                      |                              | Tinnitus             | Vertiigo   |
| Südame häired                  | Bradükardia          | Palpitatsioonid, tahhükardia |                      | Atrioventrikulaarne blokaad (I, II, III aste), südamepuudulikkus, siinuseisatus, siinusbradükardia, asüstoolia |
| Vaskulaarsed häired            | Õhetus, hüpotensioon |                              |                      |  |
| Respiratoorsed, rindkere ja    |                      |                              |                      | Bronhospasm  |

|   |                        |          |              |   |
|---|------------------------|----------|--------------|---|
| mediastiinumi häired                          |                        |          |              |   |
| Seedetrakti häired                            | Kõhukinnisus, iiveldus | Kõhuvalu | Oksendamine  | Ebamugavustunne kõhus, igemete hüperplaasia, iileus, kõhupuhitus  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               |                        |          | Hüperhidroos | Angioödeem, Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, alopeetsia, sügelus, kihelus, purpur, maakulopapulaarne lööve, urtikaaria |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused               |                        |          |              | Liigesevalu, lihasnõrkus, lihasvalu   |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired |                        |          |              | Erektsioonihäire, galaktorröa, günekomastia   |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Perifeersed tursed     | Väsimus  |              |   |
| Uuringud                                      |                        |          |              | Vere prolaktiinisalduse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse tõus   |

<sup>1</sup> Esines üks turustamisjärgne teavitus paralüüsi (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).

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

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.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.

Üleannustamise tõttu on esinenud ka surmajuhtumeid.

### 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.

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

### *Spetsiifilised abinõud*

Kardiodepressiivsete toimete, nagu hüpotensiooni ja bradükardia, kõrvaldamine.

Bradükardiat ravitakse sümptomaatiliselt atropiini ja/või beeta-sümpatomimeetikumidega (isoprenaliin, orsiprenaliin). Eluohtriku 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 alfaasis asendatakse arteriaalse vasodilatatsiooni tõttu lisaks vedelikku (Ringeri või naatriumkloriidi lahusega).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

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

Sinuaatriaalse (SA) ja atrioventrikulaarse (AV) sõlme elektriline aktiivsus sõltub suurel määral kaltsiumi ionide sissevoolust läbi aeglase 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 lisajuhteteeses.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Verapamiil ei muuda normaalset kodade aktsioonipotentsiaali või intraventrikulaarset konduktsiooniaega, 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 kardiaalne indeks tavaliselt ei vähene, kuid mõõduka kuni raskekujulise südamefunktsiooni kahjustusega patsientidel (kopsu kiirõhk 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 modifitseeritud 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 modifitseeritud vabastavate tablettide manustamist.

Norverapamiili maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub vastavalt ligikaudu üks või viis tundi pärast toimeainet kiiresti või modifitseeritud 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 bieksponeentsiaalselt, 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 renaalselt 24 tunni jooksul, 70% viie ööpäeva jooksul. Kuni 16% annusest eritub roojaga. Ligikaudu 3...4% renaalselt 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 oraalse kliirensi aeglustumisest ja suuremast jaotusruumalast.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Küülikutel ja rottidel viidi läbi reproduktsiooniuuringud verapamiili suukaudsete annustega, mis ületasid inimese ööpäevaseid suukaudseid annuseid vastavalt kuni 1,5 (15 mg/kg ööpäevas) ja 6 (60 mg/kg ööpäevas) korda. Ravimil ei leitud teratogeenseid toimeid. Rottidele oli see inimese annusega võrreldes mitmekordne ekspositsioon siiski embrüotsiidne ning põhjustas mahajäämust loote kasvus ja arengus, ilmselt tänu emasloomadel tekkinud kõrvaltoimetele, mis peegeldusid emasloomade 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, mis sisaldab 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti (20 tabletti blistris).

*Isoptin retard, 240 mg:*

Pakend, mis sisaldab 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti (10 tabletti blistris).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Abbott Arzneimittel GmbH  
Freundallee 9A  
30173 Hannover  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Isoptin retard 120 mg: 127796  
Isoptin retard, 240 mg: 135996

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Isoptin retard 120 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
20.03.1996/13.12.2011

Isoptin retard, 240 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
04.06.1996/13.12.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2015