

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verapamil-ratiopharm 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Verapamil-ratiopharm 80 mg.

Üks tablett sisaldab 80 mg verapamiilvesinikkloriidi.

INN. *Verapamil*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged, ümmargused kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ning teisel pool märke „V80”.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Stenokardia.

Supraventrikulaarsed tahhüarütmiaid.

Arteriaalne hüpertensioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Verapamiili annustatakse individuaalselt, sõltuvalt haiguse raskusastmest. Pikaajaliste kliiniliste kogemuste põhjal on keskmine annus kõikide näidustuste puhul 240 kuni 360 mg. Pikaajalise ravi puhul ei tohi ületada päevast annust 480 mg, lühiajaline suurendamine on võimalik.

Maksafunktsiooni häirega patsiendid:

Maksafunktsiooni häiretega patsientidel on verapamiili toime sõltuvalt haiguse raskusastmest ravimi aeglasema lagundamise tõttu tugevam ja pikenenud. Seetõttu peab sellistel juhtudel annustama eriti ettevaatlikult, alustades madalate annustega (näit. maksafunktsiooni häiretega patsientidel esialgu 2...3 korda ööpäevas, valides ravimvormi, mis sisaldab 4 mg verapamiilvesinikkloriidi).

Täiskasvanud ja noorukid üle 50 kg:

Stenokardia puhul: soovitatav annus on (120)...240...480 mg verapamiilvesinikkloriidi ööpäevas, jagatuna 3...4 üksikannuseks.

Hüpertensiooni puhul: soovitatav annus on (120)...240...360 mg verapamiilvesinikkloriidi ööpäevas, jagatuna 3 üksikannuseks.

Paroksüsmaalse supraventrikulaarse tahhükardia, kodade virvenduse/laperduse puhul: soovitatav annus on (120)...240...480 mg verapamiilvesinikkloriidi ööpäevas, jagatuna 3...4 üksikannuseks.

Lapsed

Verapamiili kasutatakse ainult südame rütmihäirete raviks.

6...14 aastased lapsed: soovitatav päevane annus on 40...120 mg 2...4 korda ööpäevas.

Kuni 6-aastased lapsed: soovitatav annus on 40 mg 2...3 korda ööpäevas.

Kasutamise viis ja ravi kestus

Ravimi võtmine toimub koos piisava koguse vedelikuga eelistatult söögikorra ajal või vahetult pärast seda.

Pärast müokardiinfarkti võib stenokardiaga patsientidel verapamiilvesinikkloriidi kasutusele võtta alles 7 päeva pärast ägedat infarkti.

Ravi kestus ei ole piiratud.

Nõuanded:

Patsiendi tähelepanu tuleb juhtida sellele, et ravi katkestamise või lõpetamise üle otsustab raviarst.

Pärast pikaajalist ravikuuri ei tohi verapamiili tarvitamist lõpetada järsku, vaid järk-järgult.

4.3 Vastunäidustused

Seda ravimit ei tohi kasutada järgnevatel juhtudel

- ülitundlikkus verapamiili või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes
- kardiogeenne šokk
- äge südamelihase infarkt komplikatsioonidega (bradükardia, hüpotensioon, südame vasaku poole puudulikkus)
- rasked erutusjuhtehäired (nagu näit. II ja III astme SA ning AV-blokaad)
- siinussõlme nõrkuse sündroom
- väljendunud südamepuudulikkus
- kodade virvendus/laperdus samaaegse WPW-sündroomi esinemisega (suurenenud risk vatsakeste tahhükardia esile kutsumiseks)
- samaaegne veenisisesest beeta-blokaatorite manustamine on vastunäidustatud patsientidel, kellel on käsil ravi Verapamil-ratiopharm'iga (välja arvatud intensiivravi patsientidel, vt lõik 4.5)

Eriti hoolikas arstlik kontroll on nõutav järgmistel juhtudel:

- I astme AV-blokaad
- hüpotensioon (süstoolse rõhu väärtustega alla 90 mmHg)
- bradükardia (pulss alla 50 lööki minutis)
- tugevalt häiritud maksafunktsioon
- Neuromuskulaarset ülekannet mõjutavad haigused (lihasnõrkus *myasthenia gravis*, Eaton Lambert'i sündroomi ja Duchenne lihasküstroofia)

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Simvastatiiniga kooskasutamisel suureneb müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tähelepanu peab pöörama ravimi järgnevatele koostoimetele:

antiarütmikumid beeta-adrenoblokaatorid inhalatsioonianesteetikumid	vastastikune kardiovaskulaarsete toimete tugevnemine (kõrgeastmeline AV-blokaad, südame löögisageduse suur langus, südamepuudulikkuse teke, tugevnenud vererõhu langus)
antihüpertensiivsed ravimid diureetikumid vasodilataatorid	antihüpertensiivse toime tugevnemine
digoksiin	digoksiini plasmapeegli kõrgenemine neerude

	eritusfunktsiooni vähenemise tõttu (ettenägelikult jälgida digoksiini üleannustamise sümptomeid ja vajadusel vähendada glükosiidide annust, vastavalt peale digoksiini plasmakontsentratsiooni kindlaks määramist)
kinidiin	võimalik on tugevnenud vererõhu langus, hüpertroofilise obstruktiivse kardiomüopaatiaga patsientidel on võimalik kopsuturse teke, kinidiini plasmapeegli suurenemine
karbamasepiin	karbamasepiini toime tugevneb, suureneb neurotoksiline kõrvaltoime
tsimetidiin	võimalik on verapamiili plasmapeegli suurenemine
liitium	liitiumi toime nõrgenemine, neurotoksilisuse tugevnemine
rifampitsiin fenütoiin fenobarbitaal	plasmapeegli vähenemine ja verapamiili toime nõrgenemine
teofülliin	teofüllüüni plasmapeegli suurenemine
prasosiin	prasosiini plasmapeegel suureneb
tsüklosporiin	tsüklosporiini plasmapeegli suurenemine
midasolaam	midasolaami plasmapeegli suurenemine
lihasrelaksandid	võimalik toime tugevnemine koos verapamiiliga
atsetüülsalitsüülhape	suurenenud kalduvus verejooksule
etanool	etanooli lammutamise aeglustumine ja etanooli plasmapeegli suurenemine, seega alkoholi toime tugevnemine koos verapamiiliga
tsütokroom <u>P450 ja isoensüüm 3A4</u>	Verapamiil lagundatakse maksas peamiselt peamiselt tsütokroom P450 vahendusel. Verapamiil inhibeerib isoensüüm 3A4 ensüümi.
simvastatiin	müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski tõttu tuleb samaaegsel manustamisel vältida simvastatiini annuseid üle 20 mg.

Kasutamisel koos greipfruudi mahlaga on täheldatud verapamiili kontsentratsiooni tõusu seerumis. Suukaudse ravikuuri ajal verapamiiliga peab lõpetama intravenoosse beeta-adrenoblokaatorite manustamise (erand: intensiivravi).

4.6 Rasedus ja imetamine

Verapamiil läbib platsentaarbarjääri. Kontsentratsioon nabaveenis on 20...92% ema veres olevast kontsentratsioonist. Verapamiili kasutamisel raseduse lõpus (sünnitustähtajale lähedal) ei ole kirjeldatud kahjulikke mõjusid vastsündinutele, kuid siiski on juhtumite arv liiga väike, et kasutamist ohutuks pidada. Verapamiili ei tohi kasutada raseduse 1. ja 2. trimestril, kuna puuduvad piisavad kogemused. 3. trimestril tohib verapamiil kasutada ainult pärast kasu ja riski suhte hoolikat kaalumist.

Verapamiili ei tohi imetamise perioodil kasutada, sest toimeaine imendub rinnapiima (kontsentratsioon piimas ca 23% ema plasmakontsentratsioonist).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sõltuvalt individuaalsest reaktsioonist võib verapamiilvesinikkloriid mõjutada patsiendi reaktsioonivõimet ning vähendada seega võimet juhtida autot, käsitseda masinaid või töötada ohtlikes olukordades. Eriti kehtib see ravi alustamise, annuse suurendamise ja preparaate vahetamise perioodi kohta, samuti koostoimel alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Verapamiili kasutamisel võivad ilmnedä järgmised kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmiste sagedusastmete järgi: väga sage (>1/10), sage (≥1/100, <1/10), aeg-ajalt (≥1/1000, <1/100), harv (≥1/10000, <1/1000), väga harv (<1/10000) kaasa arvatud üksikjuhud.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: glükoositolerantsuse vähenemine

Psühhiaatrilised häired

Sage: väsimus, närvilisus

Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus või kerge peavalu, paresteesiad, neuropaatia ja treemor.

Väga harv: tasakaaluhäired (parkinsoni sündroom)

Kõrva- ja kuulmishäired

Aeg-ajalt: tinnitus

Südame häired

Sage: südamepuudulikkus, olemasoleva südamepuudulikkuse süvenemine, vererõhu langus ja/või ortostaatilised regulatsioonihäired, südame ülejuhtehäired (AV-blokaadid), siinusbradükardia, siinusseiskus asüstooliaga, südamepekslemine, nahaõhetus, perifeersed tursed.

Aeg-ajalt: II või III astme AV-blokaad,

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: bronhospasm

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus, kõhuvalu/ebamugavustunne kõhus

Aeg-ajalt: oksendamine

Väga harv: iivetus, igemete hüperplaasia

Maksafunktsiooni häired:

Aeg-ajalt: allergiline hepatiit, maksaensüümide aktiivsuse tõus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: allergilised reaktsioonid nagu erüteem, urtikaaria, kihelus, pruuritus, makulopapulaarne eksanteem

Harv: purpur

Väga harv: Stevens-Johnson'i sündroom, angioödem, fotodermatiit

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Harv: artralgia, müalgia, lihasnõrkus

Väga harv: *Myastheni gravis*'e ägenemine, Lambert-Eaton'i sündroom, Duchenne'i lihasdüstroofia progresseerumine

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: impotentsus

Harva: günekomastia

Väga harv: galaktorröa

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: peavalu

Märkus: südamestimulaatoriga patsientidel võib ravi verapamiiliga suurendada tundlikkuse ja kiiruse läve.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

Intoksikatsioonisümptomite teke pärast verapamiilimürgistust kulgeb sõltuvalt manustatud kogusest, esmaabivõtete kasutamisest ja müokardi kontraktsioonivõimest (sõltub vanusest).

Järgnevaid sümptomeid on täheldatud verapamiili raske mürgistuse puhul: teadvushäired kuni koomani, vererõhu langus, bradüarütmia, tahhüarütmia, hüperglükeemia, hüpokaleemia, metaboolne atsidoos, hüpoksia, kardiogeenne šokk kopsutursega.

Ravivõtted üleannustamise puhul

Peamine eesmärk on verapamiili eemaldamine organismist ja stabiilse südame-vereringe taastamine.

Ravivõtted sõltuvad nii manustamise ajast ja viisist kui ka mürgistussümptomite iseloomust ja raskusest.

Suukaudse intoksikatsiooni korral on näidustatud maoloputus. Hemodialüüsil pole mõtet, sest verapamiil ei ole dialüüsitav. Hemofiltratsiooni või plasmafereesi (kaltsiumantagonistide sidumine plasmavalkudega) siiski soovitatakse.

Üldised intensiivravi elustamisvõtted, nagu ekstratorakaalne südamesaaz, kunstlik hingamine, defibrillatsioon või kardiostimulaator.

Spetsiifilised abinõud

Kardiodepresiivsete toimete, nagu hüpotsioon ja bradükardia, kõrvaldamine.

Bradüarütmiat ravitakse sümptomaatiliselt atropiiniga ja/või beeta-sümpatomimeetikumidega (isoprenaliin, oksiprenaliin), eluohtlike bradükardiliste südame rütmihäirete puhul on nõutav ajutine kardiostimulaator.

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

Hüpotsiooni, kui kardiogeense šoki ja arteriaalse vasodilatatsiooni tagajärge, ravitakse dopamiiniga (kuni 25 µg/kg kehakaalu kohta/min), dobutamiiniga (kuni 15 µg/kg kehakaalu kohta/min), adrenaliini või noradrenaliiniga. Nende ravimite annustamine sõltub vaid saavutatud toimest. Seerumi kaltsiumi taseme peab hoidma normi ülemisel piiril või kergelt üle normi. Algfaasis asendatakse arteriaalse vasodilatatsiooni tõttu lisaks vedelikku (Ringeri lahus või naatriumkloriid).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Selektiivne kaltsiumikanali blokaator otsese toimega südamesse, fenüülalküülamiini derivaadid, ATC-kood: C08DA01.

Verapamiil kuulub kaltsiumiantagonistide gruppi. Need ained pärsivad kaltsiumi sissevoolu läbi lihasrakumembraanide. Verapamiil toimib kaltsiumantagonistina silelihastes, eriti veresoontes ja seedetraktis. Mõju silelihastele väljendub vasodilatatsioonis. Verapamiilil kui kaltsiumiantagonistil on ka väljendunud toime müokardile. Toime AV-sõlmele avaldub juhtivusaja pikenemises. Müokardis võib tekkida negatiivne inotropne efekt.

Inimesel põhjustab verapamiil vasodilatatsiooni tõttu perifeerse vastupanu vähenemise. Südame minutimahu reflektorset tõusu ei esine. Vastavalt langeb vererõhk.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suu kaudu manustamisel imendub verapamiil kiiresti peensoolest (80...90%). Biosaadavus on esmase mksapassaaži tõttu vaid umbes 20%. Pärast suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon 1...2 tunni pärast. Verapamiil seotakse plasmavalkudega umbes 90%.

Verapamiil muudetakse suures osas arvukateks metaboliitideks, millest vaid norverapamiilil on vähene toime (võrreldes verapamiiliga umbes 20%). Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 3...7 tundi. Maksafunktsiooni häiretega patsientidel tuleb arvestada aeglustunud eliminatsiooniga. Umbes 70% verapamiilist eritub metaboliitidena uriiniga, muutumatusena jääb 3...4%. Järelikult ei mõjusta neerupuudulikkus verapamiili farmakokineetikat. Väljaheitega elimineeritakse umbes 16% manustatud annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge ja krooniline toksilisus

in-vitro ja *in-vivo* katsetes ei saadud viiteid verapamiili mutageensete toimete kohta.

Mutageenne ja tuumoreid tekitav potentsiaal

Pikaaegne uuring rottidel ei andnud ühtki viidet verapamiili tuumoreid tekitava potentsiaali kohta.

Reproduktsoonitoksilisus

Embrüotoksilisuse uuringud kahel loomaliigil kuni päevaste annusteni 15 mg/kg (küülikud) või 60 mg/kg (rotid) ei andnud viiteid teratogeensetest mõjust.

Rottidel esinesid siiski nende peaaegu emaloomadele toksilistele annuste puhul embrüotoksilised mõjud (embrüode letaalsus, kasvu pidurdus).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos, maisitärklis, preželatiniseeritud tärklis, kroskarmelloosnaatrium, talk, kõrgdispersne ränidioksiid, magneesiumstearaat, polü(O-2-hüdroksüpropüül,O-metüül)tselluloos, glütserool.

6.2 Sobimatus

Pole teada

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitamise eritingimusi ei ole.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Verapamil-ratiopharm 80 mg

Originaalpakend 20, 50, 100 õhukese polümmerikattega tabletiga, mis on pakendatud PVC/Alumiinium blisterpakendisse.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3,
89079 Ulm,
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

033293

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.12.1999/27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014