

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isoptin retard 120 mg depottabletti

Isoptin retard 240 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine on verapamiilihydrokloridi.

Yksi depottabletti sisältää joko 120 mg tai 240 mg verapamiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Valmisteen kuvaus:

120 mg: Valkoinen, kalvopäällystetty, kaksoiskupera, Ø 10 mm. Kaiverrus toisella puolella '120 SR' ja toisella 'Knoll'.

240 mg: Vaalean vihreä, päällystetty, jakourteellinen kapselitabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Isoptin retard on tarkoitettu aikuisten kroonisen stabiilin ja epästabiilin angina pectoriksen hoitoon (cresendoangina, lepoangina), vasospastisen angina pectoriksen hoitoon (Prinzmetal-in angina, variantti angina) sekä sydäninfarkt-in jälkeisen angina pectoriksen hoitoon potilailla, joilla ei ole sydämen vajaatoimintaa ja joille beetasalpaajat eivät sovi.

Lisäksi Isoptin retard on tarkoitettu toistuvien paroksysmaalisten supraventrikulaaristen takykardioiden estohoitoon, kammiotaajuuden harventamiseen kroonisessa eteisvärinässä tai eteislepatuksessa sekä lievän ja keskivaikean hypertonian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksilöllinen. Suun kautta.

Aikuiset:

Hypertonia: 120 mg – 240 mg 1–2 kertaa vuorokaudessa. Aluksi 120 mg päivittäin, mikäli potilas ei ole käyttänyt verapamiilivalmisteita aiemmin tai hänellä on esim. heikentynyt maksan toiminta tai maksakirroosi. Maksan vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa verapamiilin vaikutus vahvistuu ja pitkittyy taudin vakavuudesta riippuen. Annosta voidaan suurentaa 240 mg:aan kerran vuorokaudessa, mikä on yleensä riittävän tehokas annos. Jos hoitovastetta ei saavuteta viikon kuluessa, annos voidaan suurentaa korkeintaan 240 mg:aan 2 kertaa vuorokaudessa.

Angina pectoris: 120 mg – 240 mg 2 kertaa vuorokaudessa.

Äikkäät potilaat: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista, jos potilaan maksan tai munuaisten toiminta ei ole huonontunut.

Pediatriset potilaat: Isoptin retard depottabletteja ei suositella lapsille.

Munuaisten vajaatoiminta: Saatavissa olevat tiedot on esitetty kohdassa 4.4. Isoptin retardia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta ja heitä tulee seurata tarkasti hoidon aikana.

Maksan vajaatoiminta: Potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta, lääkkeen poistuminen elimistöstä on hidastunut riippuen vajaatoiminnan asteesta. Tämä tehostaa ja pitkittää verapamiilin vaikutusta. Sen takia annos tulee säätää erityisen huolellisesti potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta ja alussa tulee käyttää pieniä annoksia (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Depottabletit tulee ottaa kokonaisina nesteen kera, mieluummin aterian yhteydessä tai pian sen jälkeen. 240 mg depottabletit voidaan puolittaa, mutta niitä ei saa pureskella tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys verapamiilihydrokloridille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotensio (systolinen paine < 90 mmHg) tai kardiogeeninen sokki
- II tai III asteen AV-katkos (ilman toimivaa tahdistinta)
- 'Sick sinus'-oireyhtymä (ilman toimivaa tahdistinta)
- sydämen vajaatoiminta, jossa ejektiofraktio on alle 35 % ja/tai keuhkolaskimon kiilapaine on yli 20 mmHg (ellei sydämen vajaatoiminta ole sekundäärinen verapamiililla hoidettavalle supraventrikulaariselle takykardialle)
- eteislepatus tai -värinä liittyneenä ylimääräiseen johtorataan esim. WPW- ja LGL-oireyhtymät. Annettaessa verapamiilia näille potilaille riskinä on, että potilaille kehittyvät kammiotakyarytmia mukaan lukien kammiovärinä.
- käyttö yhdessä ivabradiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä verapamiilia akuutissa sydäninfarktissa, johon liittyy bradykardia, merkittävä hypotensio tai vasemman kammion vajaatoiminta.

Hoidettaessa verenpainetautia verapamiililla täytyy potilaan verenpainetta mitata säännöllisesti.

Verapamiili vaikuttaa AV- ja sinussolmukkeeseen ja pidentää AV johtumisaikaa. Verapamiilia tulee käyttää varoen, koska se voi aiheuttaa II tai III asteen AV-katkoksen kehittyminen (vasta-aihe) tai pahentaa I asteen eteis-kammiokatkosta, jotka vaativat verapamiilin annon lopettamisen ja tarvittavan hoidon aloittamisen. Potilailla, joilla on eteislepatus/-värinä liittyneenä ylimääräiseen johtorataan (esim. WPW-syndrooma), saattaa johtuminen osittain poikkeavia ratoja pitkin lisääntyä ja kehittyä kammiotakykardia.

Verapamiili vaikuttaa AV- ja sinussolmukkeeseen ja voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa II- tai III asteen AV-katkoksen, bradykardiaa ja pahimmillaan asystoliaa. Tämä on

todennäköisempää potilailla, joilla on 'Sick sinus'-oireyhtymä, joka on yleisempää vanhuksilla.

Muilla kuin 'Sick sinus'-oireyhtymää sairastavilla potilailla, asystoliat ovat yleensä lyhytkestoisia (pari sekuntia tai vähemmän) ja palautuminen normaaliin AV solmukkeeseen tai sinuksen rytmiin on spontaania. Jos tämä ei tapahdu nopeasti, pitää asiaankuuluva hoito aloittaa välittömästi (Katso kohta 4.8).

Beetasalpaajien ja rytmihäiriölääkkeiden yhteiskäytössä molemmat valmisteet voivat potentoida toisen kardiovaskulaarista tehoa (korkeamman asteen AV katkos, voimistunut sydämen lyöntitiheyden hidastuminen, sydämen vajaatoiminnan alkaminen ja voimistunut verenpaineen lasku). Oireetonta bradykardiaa (36 lyöntiä/minuutti), johon liittyy vaeltava tahdistus, on todettu potilaalla, joka käyttää samanaikaisesti timololisilmätippoja (beetasalpaaja) ja verapamiilihydrokloridia.

Jos verapamiilia annetaan samanaikaisesti digoksiinin kanssa, tulee digoksiinin annosta pienentää (katso kohta 4.5).

Potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja ejektiofraktio korkeampi kuin 35 %, tulee sydämen vajaatoiminnan olla kompensoitu ennen hoidon aloittamista ja myös hoidon aikana.

Varovaisuutta on lisäksi noudatettava, mikäli potilaalla on bradykardia (<50 lyöntiä/min) tai hypotonia (systolinen paine < 90 mmHg).

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilaalla on hermo-lihasjohtumiseen vaikuttava sairaus (myasthenia gravis, Lambert-Eaton oireyhtymä, edennyt Duchennen lihasdystrofia).

Käytettäessä samanaikaisesti HMG-CoA reduktaasin estäjien (statiinit) kanssa, katso lisätietoja kohdasta 4.5.

Vertailevissa tutkimuksissa heikentyneen munuaistoiminnan ei ole osoitettu vaikuttaneen verapamiilin farmakokinetiikkaan potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Useat tapauselostukset kuitenkin viittaavat siihen, että verapamiilia tulee käyttää varoen ja tarkan valvonnan alla potilaille, joilla on heikentynyt munuaistoiminta. Verapamiili ei poistu elimistöstä hemodialyysissä.

Käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (katso myös kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että verapamiili metaboloituu sytokromi P450 – entsyymeihin kuuluvien CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C18 avulla.

Verapamiili estää CYP3A4 entsyymiä ja P-glykoproteiinia (P-gp). Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia on raportoitu CYP3A4-entsyymien estäjien kanssa niiden aiheuttaessa plasman verapamiilipitoisuuden suurenemisen. Sen sijaan CYP3A4-entsyymien induktorit aiheuttavat plasman verapamiilipitoisuuden pienenemisen. Tämän vuoksi potilaita tulee seurata huolella yhteisvaikutusten varalta.

Digitoksiini: Verapamiili pienentää digitoksiinin kokonaispuhdistumaa noin 27 % ja muualla kuin munuaisissa tapahtuvaa puhdistumaa noin 29 %.

Digoksiini:

Verapamiili suurentaa seerumin digoksiinipitoisuuksia, joten digitalismyrkytyksen mahdollisuus on huomioitava. Digoksiinipitoisuus tulee määrittää ja digoksiinin annosta pienentää tarpeen mukaan. Terveissä henkilöissä verapamiili suurentaa digoksiinin huippupitoisuutta (C_{\max}) noin 44 %, pitoisuutta 12 tunnin kohdalla (C_{12h}) noin 53 % ja digoksiinin vakaan tilan pitoisuutta (C_{ss}) noin 44 % sekä digoksiinin AUC:ta noin 50 %.

Rytmihäiriölääkkeet, beetasalpaajat:

Verapamiili yhdistettynä beetasalpaajien, antiarytmialääkkeiden tai inhaloitavien anesteettien kanssa saattaa vahvistaa vaikutuksia sydämeen ja verisuonistoon (esim. AV-katkos, bradykardia, hypotonia, sydämen vajaatoiminta) ks. kohta 4.4. Angina pectoris –potilaiden elimistössä verapamiili suurentaa plasman metoprololipitoisuutta (AUC suurenee noin 32,5 % ja huippupitoisuus C_{\max} noin 41 %) ja plasman propranololipitoisuutta (AUC suurenee noin 65 % ja huippupitoisuus C_{\max} noin 94 %). Verapamiilia saaville potilaille ei saa antaa beetasalpaajia suoneen.

Flekainidi:

Verapamiili vaikuttaa hieman flekainidin plasmapuhdistumaan, alle 10 %. Flekainidilla ei ole vaikutusta verapamiilin plasmapuhdistumaan. Katso kohta 4.4.

Kinidiini:

Verapamiili yhdistettynä kinidiiniin voi aiheuttaa hypotensiota ja suun kautta annetun kinidiinin puhdistuma pienenee noin 35 %. Keuhkoödeemataapauksia on raportoitu, kun verapamiilia on annettu yhdessä kinidiinin kanssa potilaille, jotka sairastavat hypertrofista obstruktiivista kardiomyopatiaa.

Karbamatsepiini:

Verapamiili suurentaa veren karbamatsepiinipitoisuutta. Tämä saattaa lisätä karbamatsepiinin haittavaikutuksia kuten diplopiata, päänsärkyä, ataksiaa tai heitehuimausta. Verapamiili suurentaa karbamatsepiinin AUC -arvoa noin 46 %, kun kyseessä ovat hoitoon reagoimattomat pariaalista epilepsiaa sairastavat potilaat.

Almotriptaani:

Verapamiili suurentaa almotriptaanin huippupitoisuutta (C_{\max}) noin 24 % ja AUC:ta noin 20 %.

Fenobarbitaali, fenytoiini:

Plasman verapamiilipitoisuudet laskevat. Fenobarbitaalia käytettäessä suun kautta annetun verapamiilin puhdistuma suurenee noin viisinkertaiseksi.

Rifampisiini:

Rifampisiini pienentää merkittävästi verapamiilin AUC –arvoa (noin 97 %), C_{\max} –arvoa (noin 94 %) ja oraalista hyötyosuutta (noin 92 %). Verapamiilin plasmakonsentraation pienentyessä sen verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä.

Siklosporiini:

Plasman siklosporiinin AUC-, C_{ss} - ja C_{\max} -arvot suurenevät noin 45 %.

Sirolimuusi, takrolimuusi, everolimuusi:

Verapamiilin samanaikainen käyttö voi suurentaa takrolimuusin pitoisuuksia. Yhteiskäytössä everolimuusin AUC –arvo suurenee noin 3,5-kertaiseksi ja C_{\max} -arvo suurenee noin 2,3 –

kertaiseksi ja samalla verapamiilin pienin pitoisuus (C_{trough}) suurenee noin 2,3-kertaiseksi. Yhteiskäytössä sirolimuusin AUC –arvo suurenee noin 2,2-kertaiseksi ja samalla S-verapamiilin AUC –arvo suurenee noin 1,5-kertaiseksi. Everolimuusin ja sirolimuusin pitoisuuden määrittäminen ja annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

Teofylliini:

Verapamiili pienentää teofylliinin oraalista ja systeemistä puhdistumaa noin 20 %. Tupakoitsijoilla puhdistuman pienenä vähemmän, noin 11 %.

Litium:

Verapamiilin ja litiumin samanaikaisen käytön aikana on raportoitu lisääntyneitä herkistymistä litiumin vaikutuksille (neurotoksisuutta) vaikka litiumin pitoisuus seerumissa ei ole muuttunut tai suurentunut. Toisaalta verapamiilin aloittaminen on myös pienentänyt litiumin seerumpitoisuuksia potilailla, jotka ovat käyttäneet pitkäaikaisesti suun kautta muuttumattomalla annoksella litiumia. Potilaita, jotka saavat kumpaakin lääkettä, täytyy seurata huolellisesti.

Statiinit (HMG Co-A reduktaasin estäjät):

Verapamiilia käyttävien potilaiden statiinihoito (simvastatiini, atorvastatiini tai lovastatiini) tulisi aloittaa käyttäen pienintä mahdollista annosta ja suurentaen annosta tarvittaessa hoitovasteen mukaan. Jos verapamiili lisätään jo statiinia (simvastatiini, atorvastatiini tai lovastatiini) saavan potilaan hoitoon, tulisi statiinien annoksen pienentämistä harkita ja suurentaa annosta tarvittaessa uudelleen seerumin kolesterolipitoisuuden mukaan.

Fluvastatiini, pravastatiini ja rosuvastatiini eivät metaboloitu CYP3A4:n kautta ja yhteisvaikutus verapamiilin kanssa on epätodennäköinen.

Atorvastatiini:

Verapamiilin samanaikainen käyttö voi suurentaa atorvastatiinin pitoisuuksia. Atorvastatiini suurentaa verapamiilin AUC -arvoa noin 43 %.

Lovastatiini:

Verapamiilin samanaikainen käyttö voi suurentaa lovastatiinin pitoisuuksia. Lovastatiini suurentaa verapamiilin AUC -arvoa noin 63 % ja C_{max} -arvoa noin 32 %.

Simvastatiini:

Verapamiili suurentaa simvastatiinin AUC -arvoa noin 2,6-kertaiseksi sekä C_{max} -arvoa noin 4,6-kertaiseksi.

Pratsosiini:

Verapamiili suurentaa pratsosiinin C_{max} -arvoa noin 40 % muuttamatta pratsosiinin puoliintumisaikaa. Samanaikaisella käytöllä voi olla additiivinen hypotensiivinen vaikutus.

Teratsosiini:

Verapamiili suurentaa teratsosiinin AUC –arvoa noin 24 % ja C_{max} –arvoa noin 25 %. Samanaikaisella käytöllä voi olla additiivinen hypotensiivinen vaikutus.

Simetidiini:

Simetidiini suurensi R-verapamiilin AUC –arvoa noin 25 % ja S-verapamiilin AUC –arvoa noin 40 % pienentäen vastaavasti näiden aineiden puhdistumaa.

Lihasselaksantit:

Kliinisten- ja eläintutkimusten perusteella lihasrelaksanttien (kuraren kaltaisten tai depolarisoivien) vaikutus saattaa voimistua verapamiilin vaikutuksesta. Verapamiilin annoksen ja/tai lihasselaksantin annoksen pienentäminen voi olla tarpeen, kun valmisteita käytetään samanaikaisesti.

Asetosalisylihappo:

Yhteiskäytössä lisääntynyt vuototaipumus.

Verenpainelääkkeet, diureetit, vasodilataattorit:

Verapamiili voi voimistaa verenpainetta pienentävää vaikutusta.

Midatsolaami, triatsolaami:

Verapamiilia käyttävälle potilaalle ei pidä määrätä unilääkkeeksi midatsolaamia tai triatsolaamia sisältäviä valmisteita, sillä verapamiili suurentaa näiden aineiden pitoisuuksia plasmassa. Verapamiilin ja midatsolaamin tai triatsolaamin yhteisvaikutuksesta henkilöt nukkuvat tavallista pidempään ja uni on syvempää tai he heräävät tokkuraisina, mikä vaikeuttaa esim. selviytymistä liikenteessä. Mm. uniapneapotilaille ja kuorsaajille lisääntynyt unen syvyys voi olla haitallista. Verapamiili suurentaa midatsolaamin AUC -arvoa noin kolminkertaiseksi ja C_{max} -arvoa noin kaksinkertaiseksi.

Glyburidi:

Verapamiili suurentaa glyburidin AUC -arvoa noin 26 % ja C_{max} -arvoa noin 28 %.

Kolkisiini:

Verapamiili suurentaa kolkisiinin AUC-arvoa noin kaksinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa noin 1,3-kertaiseksi.

Erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini:

Yhteiskäytössä plasman verapamiilipitoisuudet voivat nousta.

Dokso-*rubi*siini:

Suun kautta annettu verapamiili suurensi dokso-*rubi*siinin huippupitoisuutta (C_{max}) noin 61 % ja AUC:ta noin 104 % pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden veressä. Suoneen annettu verapamiili ei merkittävästi muuta dokso-*rubi*siinin farmakokinetiikkaa potilaissa, joilla on pitkälle edenneitä kasvaimia.

Buspironi:

Verapamiili suurentaa buspironin AUC -arvoa ja C_{max} -arvo suurenee noin 3,4-kertaiseksi.

HIV-lääkkeet:

Eräät HIV-lääkkeet, kuten ritonaviiri, voivat suurentaa plasman verapamiilipitoisuuksia, johtuen metabolian estymisestä. Yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta tai verapamiilin annosta voidaan pienentää.

Imipramiini:

Verapamiili suurentaa imipramiinin AUC -arvoa noin 15 %. Aktiivisen metaboliitin, desipramiinin, pitoisuus ei muutu.

Sulfiinipyratsoni:

Sulfiniipyratsoni suurentaa verapamiilin oraalisen puhdistuman noin kolmikertaiseksi ja pienentää biologista hyötyosuutta noin 60 %. Verapamiilin verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä.

Antikoagulantit:

Dabigatraani:

Kun dabigatraanieteksiläattia (150 mg) annettiin samanaikaisesti suun kautta annettavan verapamiilin kanssa, dabigatraanin C_{max} - ja AUC-arvot suurensivat. Tämän muutoksen suuruus vaihtelee kuitenkin verapamiilin antoajankohdan ja lääkemuodon mukaan.

Dabigatraanialtistus suureni, kun verapamiilia annettiin 240 mg depotvalmisteena (C_{max} -arvo suureni noin 90 % ja AUC-arvo noin 70 %).

Tarkkaa kliinistä seuranta suositellaan, kun verapamiilia annetaan yhdistelmähoitona dabigatraanieteksiläatin kanssa ja etenkin verenvuodon esiintyessä ja eritoten potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Muut sydänhoidot:

Ivabradiini:

Verapamiilin samanaikainen käyttö ivabradiinin kanssa on vasta-aiheista, koska ivabradiinin on todettu suurentavan verapamiilin sydämen sykettä hidastavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Mäkikuisma:

Mäkikuisma pienentää plasman verapamiilipitoisuuksia. Mäkikuisma pienensi R-verapamiilin AUC -arvoa noin 78 % ja S-verapamiilin AUC -arvoa noin 80 % pienentäen vastaavasti aineiden C_{max} -arvoja.

Alkoholi:

Verapamiili suurentaa plasman alkoholipitoisuutta.

Greippimehu:

Greippimehun on todettu lisäävän verapamiilin pitoisuutta plasmassa. Greippimehu suurensi R-verapamiilin AUC -arvoa noin 49 % ja S-verapamiilin AUC -arvoa noin 37 % ja vastaavasti suurensi R-verapamiilin C_{max} -arvoa noin 75 % ja S-verapamiilin C_{max} -arvoa noin 51 %. Eliminaation puolintumisaika ja munuaispuhdistuma eivät muuttuneet. Greippimehua ei saa ottaa yhdessä verapamiilin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Verapamiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole riittävästi tietoa. Verapamiilia tulisi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos sen käytölle on riittävät perusteet.

Kulkeutuminen istukan läpi: Verapamiili läpäisee istukan; aineen pitoisuudeksi on mitattu napalaskimossa 20–92 % äidin plasmasta mitattuun pitoisuuteen verrattuna.

Imetys

Kulkeutuminen rintamaitoon: Verapamiili erittyy rintamaitoon. Niukoista tiedoista on pääteltävissä, että kun äiti käyttää verapamiilia suun kautta, lapsi saa rintamaidosta vain noin 0,1 – 1 % äidin saamasta annoksesta. Imetettävään lapseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi verapamiilia tulee kuitenkin käyttää imetyksen aikana vain, jos se on välttämätöntä äidin terveyden vuoksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Verenpainetta alentavan vaikutuksen takia, riippuen yksilöllisestä herkyydestä, verapamiili voi vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn ja siten kyky ajaa autoa, käyttää koneita ja työskennellä vaarallisissa tehtävissä saattaa olla heikentynyt. Tämä on syytä huomioda varsinkin hoidon alussa, annosta suurennettaessa, vaihdettaessa toisesta valmisteesta verapamiiliin ja alkoholin käytön yhteydessä. Verapamiili saattaa suurentaa veren alkoholipitoisuutta ja hidastaa alkoholin poistumista elimistöstä. Sen takia alkoholin vaikutukset voivat korostua.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja ohimeneviä ja niiden vuoksi hoito lopetetaan harvoin.

Yleisin haittavaikutus on ummetus (4–30 %). Isoptin retard -depottabletit voivat aiheuttaa varsinkin suurilla annoksilla kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia, kuten esim. AV-katkos, sinusbradykardia ja hypotensio (katso kohta 4.4). Annoksen pienentäminen voi poistaa nämä oireet.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	yliherkkyys
Hermosto	Yleinen	huimaus, päänsärky
	Melko harvinainen	tuntoharhat
	Harvinainen	vapina
	Tuntematon	ekstrapyramidaalioireet, kouristuskohtaukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	hyperkalemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	sekavuus, unihäiriöt, masennus
	Harvinainen	uneliaisuus
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	tinnitus
	Tuntematon	kiertohuimaus
Sydän	Yleinen	bradykardia, sydämen vajaatoiminta, sinusbradykardia
	Melko harvinainen	I, II, III asteen AV-katkos, takykardia, palpitaatio

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
	Harvinainen	asystolia, synkopee, purppura (vaskuliitti)
	Tuntematon	sinuspysähdys
Verisuonisto	Yleinen	hypotensio, punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	bronkospasmi, dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	ummetus, pahoinvointi
	Melko harvinainen	oksentelu, vatsakivut
	Harvinainen	ikenien liikakasvu
	Tuntematon	mahavaivat, ileus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	pruritus, urtikaria
	Harvinainen	valonherkkyys, erythema multiforme ja Stevens-Johnsonin syndrooma, angioedeema, purppura, liihakikoilu
	Tuntematon	alopesia, makulopapulaarinen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	lihaskouristukset, lihasheikkous
	Harvinainen	myalgia, artralgia
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	erektiohäiriö
	Harvinainen	gynekomastia, galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	perifeerinen turvotus, nilkkojen turvotus, huimaus, päänsärky, väsymys
	Melko harvinainen	rintakipu
	Harvinainen	Quincken edeema
Tutkimukset	Melko harvinainen	maksaentsyymien nousu
	Harvinainen	veren prolaktiinipitoisuuden nousu

Kalsiumsalpaajat saattavat huonontaa miehen hedelmällisyyttä. Tämä mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos kalsiumsalpaajaa käyttävällä miehellä todetaan selittämätöntä lapsettomuutta.

Ainoastaan harvoin lääkitys joudutaan lopettamaan tai vähentämään annostusta. Ummetusta esiintyy useimmiten hoidon alussa ja sitä voidaan ehkäistä kuitupitoisella ruokavaliolla tai miedoilla laksatiiveilla.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on saatu raportti halvauksesta (tetrapareesi), joka liittyi verapamiiliin ja kolkisiinin yhteiskäyttöön. Syy halvaukseen voi olla kolkisiini, joka on kulkenut veri-aivoesteen läpi verapamiilin aiheuttaman CYP3A4:n ja P-gp:n eston takia. Verapamiilin ja kolkisiinin yhteiskäyttöä ei suositella.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kuolemaan johtaneita yliannostustapauksia on raportoitu.

Yliannostuksen oireet: Verenpaineen aleneminen, bradykardia, sokin oireet, tajuttomuus, I ja II asteen eteiskammiokatkos (usein Wenckebachin ilmiö korvaavan rytmin kera tai ilman), III asteen eteiskammiokatkos, johon liittyy täydellinen eteiskammiodissosiaatio; asystolia, hyperglykemia, tokkuraisuus ja metabolinen asidoosi.

Hoito tulisi pääasiallisesti olla elintoimintoja tukevaa. Parenteraalisesti annettua kalsiumia, beetasympatomiemeettejä ja mahahuuhtelua on käytetty yliannostuksen hoidossa. Asystole tulee hoitaa käyttäen tavanomaisia hoitoja, kuten beetasympatomiemeettejä (esimerkiksi isoproterenoli hydrokloridia) muita vasopressoreita tai käyttää elvytystä.

Myrkytystapauksissa, joissa on otettu suuria määriä vaikuttavaa ainetta hitaasti vapauttavaa valmistetta kuten Isoptin retardia, on otettava huomioon, että aktiivisen aineen vapautuminen ja imeytyminen suolistosta saattaa kestää kauemmin kuin 48 tuntia. Ottamisajankohdasta riippuen koko GI-kanavan alueella voi olla epätäydellisesti liuenneita depottabletteja, jotka toimivat aktiivisen aineen varastoina.

Verapamiili ei poistu elimistöstä hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydämeen vaikuttavat selektiiviset kalsiumkanavan salpaajat, fenyylialkyyliamiinijohdokset, ATC-koodi: C 08 DA 01

Kalsiumestäjänä verapamiili estää kalsiumionien virtausta sydämen ja verisuonten sileän lihaksiston soluihin. Verapamiili vähentää sydänlihasten hapentarvetta suoraan vaikuttamalla sydänlihassolujen energiaa vaativiin aineenvaihduntaprosesseihin ja epäsuorasti vähentämällä jälkikuormitusta. Sepelvaltimoiden sileässä lihaksistossa tapahtuvan kalsiumin eston vaikutuksesta verapamiili parantaa sydänlihaksen verenkiertoa, jopa ahtauman takaisilla alueilla, ja lievittää koronaarispasmeja.

Isoptinin verenpainetta alentava vaikutus perustuu perifeerisen verisuonivastuksen vähenemiseen ilman reflektorista sydämensykkeen nopeutumista. Verenpaine alkaa laskea jo ensimmäisenä hoitopäivänä ja vaikutus kestää koko pitkäaikaishoidon ajan. Isoptin retard sopii kaikkien hypertensio-tyyppien hoitoon. Lievässä tai keskivaikeassa hypertensiossa sitä käytetään ainoana lääkkeenä ja vaikeammassa hypertension muodoissa Isoptin retardia voidaan käyttää yhdessä muiden verenpainelääkkeiden – etenkin diureettien ja ACE:n estäjien – kanssa. Valmiste ei vaikuta mainittavasti verenpaineen normaaliarvoihin.

Isoptin retardilla on selvä antiarytmisen vaikutus, etenkin supraventrikulaarisissa arytmioissa. Se hidastaa impulssi-johtumista eteis-kammiosolmukkeessa. Tämän seurauksena sinusrytmi ja/tai eteisrytmi palautuu riippuen arytmiatyypistä. Valmiste ei vaikuta sydämen normaaliin lyöntitiheyteen tai hidastaa sitä vain hiukan.

5.2 Farmakokinetiikka

Verapamiili hydrokloridi on raseeminen seos, joka koostuu yhtä suuresta osuudesta R-enantiomeeria ja S-enantiomeeria. Verapamiili poistuu elimistöstä suurelta osin metaboloitumalla. Norverapamiili on yksi 12:sta virtsassa havaituista metaboliiteista. Sen farmakologinen teho on 10 – 20 % verapamiilin tehosta ja sen osuus on 6 % poistuvasta lääkkeestä. Verapamiilin ja norverapamiilin vakaan tilan pitoisuudet ovat samansuuruisia. Jatkuvassa kerran päivässä annostelussa vakaan tilan pitoisuus saavutetaan kolmen tai neljän päivän kuluttua.

Imeytyminen

Verapamiili imeytyy nopeasti ja lähes yksinomaan ohutsuolesta. Imeytymisaste on > 90 %. Koska verapamiililla on laaja ensikierron metabolia maksassa, kerta-annoksen oton jälkeen systeeminen hyötyosuus on noin 33 % käytettäessä depottablettia. Toistuvasti otettaessa hyötyosuus suurenee noin kaksinkertaiseksi. Plasman huippupitoisuus saavutetaan 4 – 5 tuntia depottabletin oton jälkeen. Norverapamiilin plasman huippupitoisuus saavutetaan depottabletilla noin 5 tunnissa. Ruoka ei vaikuta verapamiilin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Verapamiili jakautuu laajasti elimistön kudoksiin ja terveillä henkilöillä jakautumistilavuus on 1,8 – 6,8 l/kg. Verapamiili sitoutuu plasman proteiineihin n. 90 %:sti.

Biotransformaatio

Verapamiili metaboloituu lähes täydellisesti. *In vitro* suoritettujen metabolisten tutkimusten perusteella verapamiili metaboloituu sytokromi P450 entsyymien CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C18 välityksellä. Tutkimuksessa terveillä miehillä suun kautta annettu verapamiili läpikävi laajan ensikierron metabolian maksassa. Verapamiililla tunnistettiin 12 metaboliittia, joista useita havaitaan vain erittäin pieniä pitoisuuksia. Päämetaboliitit ovat verapamiilin N ja O-dealkylaation tuotteita. Koirilla tehdyissä

tutkimuksissa on osoitettu, että vain yhdellä näistä metaboliiteista (norverapamiili) on olennaista farmakologista vaikutusta (noin 20% alkuperäisen valmisteen vaikutuksesta).

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika plasmassa peroraalisen annoksen jälkeen on 3 – 7 tuntia. Verapamiili ja sen metaboliitit erittyvät ensisijaisesti virtsaan. Vain 3–4 % erittyy muuttumattomassa muodossa. Annoksesta erittyy virtsaan vuorokaudessa 50 % ja 5 päivässä 70 %. Noin 3 – 4 % erittyy virtsaan muuttumattomana. Korkeintaan 16 % annoksesta erittyy ulosteeseen. Verapamiilin kokonaispuhdistuma on lähes yhtä suuri kuin maksan verenkierto eli noin 1 l/h/kg (vaihteluväli 0,7 – 1,3 l/h/kg).

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikasta pediatrisilla potilailla on väin vähän tietoa. Suonensisäisen annon jälkeen verapamiilin keskimääräinen puoliintumisaika oli 9,17 tuntia ja keskimääräinen puhdistuma oli 30 l/h, joka 70 kiloisella aikuisella on 70 l/h. Suun kautta annetun annoksen jälkeen vakaan tilan plasmapitoisuus on osoittautunut hieman pienemmäksi pediatrisilla potilailla verrattuna aikuisiin.

Iäkkäät

Ikääntyminen voi vaikuttaa verenpainepotilailla verapamiilin farmakokinetiikkaan. Eliminaation puoliintumisaika saattaa olla pidentynyt iäkkäillä. Ikä ei vaikuttanut verapamiilin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta verapamiilin farmakokinetiikkaan. Tämä on havaittu tutkimuksissa vertailtaessa loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita henkilöihin, joilla on terveet munuaiset. Verapamiili ja norverapamiili eivät poistu suuressa määrin elimistöstä hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä johtuen pienemmästä puhdistumasta ja suuremmasta jakautumistilavuudesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa verapamiililla ei ole havaittu karsinogeenisuuteen tai mutageenisuuteen viittaavaa vaikutusta. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa koirilla on todettu harmaakaihin kehittymistä käytettäessä suuria verapamiiliannoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

120 mg: Mikrokiteinen selluloosa, natriumalginaatti, povidoni, magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyste: Hypromelloosi, makrogoli 400 ja 6000, talkki, väriaine: titaanidioksidi (E171), montaaniglykolivaha.

240 mg: Mikrokiteinen selluloosa, natriumalginaatti, povidoni, magnesiumstearaatti, puhdistettu vesi.
Kalvopäällyste: Hypromelloosi, makrogoli 400 ja 6000, talkki, väriaineet: titaanidioksidi (E171), kinoliinikeltainen (E104) ja indigokarmiini (E132), montaaniglykolivaha.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei ole.

6.3 Kesto aika

120 mg: 2 vuotta

240 mg: 3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

28 ja 98 kalenteripakkaukset (läpipainolevy PVC/alumiini) pakattuina pahvikoteloon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei ole.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BGP Products Ab

Box 23033

104 35 Tukholma

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

120 mg: 11150

240 mg: 9390

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

120 mg: 8.11.1993 / 11.12.2000

240 mg: 10.12.1986 / 11.12.2000

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2016