

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Isoptin retard 120 mg ilgstošās darbības tabletes
Isoptin retard 240 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Isoptin retard 120 mg

Ilgstošās darbības tabletē ir 120 mg verapamila hidrohlorīda (*verapamili hydrochloridum*).

Isoptin retard 240 mg

Ilgstošās darbības tabletē ir 240 mg verapamila hidrohlorīda (*verapamili hydrochloridum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Isoptin retard 240 mg: katra ilgstošās darbības tablete satur 37,1 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

Isoptin retard 120 mg ilgstošās darbības tabletes ir apaļas, baltas, abpusēji izliektas, ar iespiestu vārdu “KNOLL” vienā pusē un “120 SR” otrā pusē.

Isoptin retard 240 mg ilgstošās darbības tabletes ir iegarenas, gaiši zaļas, ar dalījuma līniju un divu Knoll logo (trīsstūri) iespaidumu vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Verapamila hidrohlorīds ir indicēts, lai ārstētu:

- koronāro artēriju slimību (stāvoklis, ko raksturo nepietiekama skābekļa piegāde sirds muskulatūrai), tostarp: hroniska stabila stenokardija, nestabila stenokardija (stenokardija ar stāvokļa pasliktināšanos, stenokardija miera stāvoklī), vazospastiska stenokardija (Princmetāla vai cita stenokardija), stenokardija pēc miokarda infarkta pacientiem bez sirds mazspējas, ja nav indicēti bēta blokatori;
- sirds ritma traucējumus paroksismālas supraventrikulāras tahikardijas, priekškambaru mirdzēšanas vai plandīšanās ar ātru atrioventrikulāro pārvadi gadījumā (izņemot Volfa-Parkinsona-Vaita un Lona-Ganonga-Levina sindromus);
- paaugstinātu asinsspiedienu (hipertensiju).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Verapamila hidrohlorīda deva jāpielāgo individuāli saskaņā ar slimības smaguma pakāpi. Ilgtermiņa klīniskā pieredze rāda, ka vidējā deva visām indikācijām ir starp 240 mg un 360 mg.

Ilgtermiņā dienas deva nedrīkst pārsniegt 480 mg, lai gan īslaicīgi var lietot arī lielākas devas. Lietošanas ilgumam nav ierobežojuma. Pēc ilgstošas lietošanas verapamila hidrohlorīdu nedrīkst pārtraukt pēkšņi. Ieteicams devu samazināt pakāpeniski.

Pieaugušie un pusaudži ar ķermeņa masu virs 50 kg

Ieteicamā dienas deva ir no 240 mg līdz 480 mg verapamila hidrohlorīda 2 dalītās devās.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Pašreiz pieejamie dati ir aprakstīti 4.4. apakšpunktā. Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, verapamila hidrohlorīds jālieto piesardzīgi un veicot rūpīgu uzraudzību.

Aknu darbības traucējumi

Ņemot vērā aknu disfunkcijas smaguma pakāpi, pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem var būt lielākā vai mazākā mērā aizkavēts zāļu metabolisms, tādējādi pastiprinot un pagarinot verapamila hidrohlorīda iedarbību. Tādēļ, pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem, devas jāpielāgo ar īpašu piesardzību un sākotnēji jālieto mazas devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Tikai iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, tās nekošļājot, nesūkājot un uzdzertot pietiekamu šķidruma daudzumu, vēlams ēšanas laikā vai neilgi pēc ēšanas.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- Kardiāls šoks;
- Tādi smagi impulsa vadīšanas traucējumi, kā 2. vai 3. pakāpes sinuatriāla vai atrioventrikulāra (AV) blokāde (izņemot pacientiem ar funkcionējošu mākslīgo kardiostimulatoru);
- Sinusa mezgla vājuma sindroms (izņemot pacientiem ar funkcionējošu mākslīgo kardiostimulatoru);
- Sirds mazspēja ar samazinātu izsviedes frakciju, kas ir mazāka par 35%, un/vai plaušu kapilāru tīkla spiedienu virs 20 mmHg (izņemot, ja tas ir sekundāri supraventrikulārai tahikardijai, kas pakļaujas verapamila terapijai);
- Priekškambaru mirdzēšana/plandīšanās ar papildus vadīšanas ceļiem (piemēram, Volfa-Parkinsona-Vaita (WPW), Lona-Ganonga-Levina sindromi). Ja šādiem pacientiem tiek lietots verapamils, pastāv ventrikulāras tahiaritmijas, tai skaitā ventrikulāras fibrillācijas attīstības risks;
- Kombinācija ar ivabradīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Akūts miokarda infarkts

Piesardzīgi jālieto akūta miokarda infarkta gadījumā, kas komplicējas ar bradikardiju, ievērojamu hipotensiju vai kreisā kambara disfunkciju.

Sirds blokāde/1. pakāpes AV blokāde/bradikardija (mazāk nekā 50 sitieni minūtē)/asistolija

Verapamila hidrohlorīds ietekmē atrioventrikulāros (AV) un sinuatriālos (SA) mezglus un pagarina AV pārvades laiku. Jālieto piesardzīgi, jo var attīstīties otrās vai trešās pakāpes AV blokāde (kontrindikācija), vai unifascikulāra, bifascikulāra vai trifascikulāra kūlīša blokāde, kad nepieciešama verapamila hidrohlorīda turpmāko devu lietošanas pārtraukšana un, ja nepieciešams, atbilstošas terapijas uzsākšana.

Verapamila hidrohlorīds ietekmē AV un SA mezglus un retos gadījumos var izraisīt otrās vai trešās pakāpes AV blokādi, bradikardiju un īpaši smagos gadījumos asistoliju. Tas biežāk attīstās pacientiem ar sinusa mezgla vājuma sindromu (SA mezgla slimība), kas biežāk ir gados vecākiem pacientiem. Asistolija pacientiem, kuriem nav sinusa mezgla vājuma sindroms, parasti ir īsa (dažas sekundes vai mazāk), ar spontānu atgriešanos pie AV mezgla vai normāla sinusa ritma. Ja tas nenotiek tūlīt, nekavējoties jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Antiaritmiski līdzekļi, bēta blokatori

Savstarpēja kardiovaskulāras ietekmes pastiprināšanās (augstākas pakāpes AV blokāde, augstākas pakāpes sirdsdarbības ātruma samazināšanās, sirds mazspējas indukcija un pastiprināta hipotensija). Asimptomātiska bradikardija (36 sitieni minūtē) ar klejojošu priekškambaru aritmiju tika novērota pacientam, kurš vienlaicīgi lietoja timololu (bēta adrenoblokatoru) saturošus acu pilienus un verapamila hidrohlorīdu iekšķīgi.

Digoksīns

Ja verapamilu lieto vienlaicīgi ar digoksīnu, jāsamazina digoksīna deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Sirds mazspējas pacientiem, kuriem izsviedes frakcija ir lielāka nekā 35%, jābūt kompensētiem pirms verapamila terapijas uzsākšanas un tie visu laiku atbilstoši jāārstē.

Hipotensija (sistoliskais asinsspiediens zemāks nekā 90 mmHg)**HMG Co-A reduktāzes inhibitori ("statīni")**

Skatīt 4.5. apakšpunktu.

Neiromuskulārās transmisijas traucējumi

Verapamila hidrohlorīds jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir slimības, kas skar neiromuskulāro transmisiju (*myasthenia gravis*, Lambēra-Ītona sindroms, progresējoša Dišēna muskuļu distrofija).

Īpašas populācijas*Nieru darbības traucējumi*

Lai gan labi izstrādāti salīdzinājuma pētījumi rāda, ka nieru darbības traucējumiem nav ietekmes uz verapamila farmakokinētiku pacientiem ar gala stadijas nieru slimību, daži ziņojumi liecina, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem verapamils jālieto uzmanīgi, veicot rūpīgu uzraudzību. Verapamilu nevar izdalīt ar hemodialīzi.

Aknu darbības traucējumi

Piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagiem aknu funkcijas traucējumiem (skatīt arī 4.2. apakšpunktu par aknu darbības traucējumiem).

Palīgvielas*Isoptin retard 120 mg:*

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Isoptin retard 240 mg:

Šīs zāles satur 37,1 mg nātrija tabletē, kas ir līdzvērtīgi 1,9 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro metabolisma pētījumi liecina, ka verapamila hidrohlorīdu metabolizē citohroms P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C18. Pierādīts, ka verapamils ir CYP3A4 enzīmu un P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors. Ziņots par klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar CYP3A4 inhibitoriem, kas izraisījuši verapamila hidrohlorīda līmeņa paaugstināšanos plazmā, bet CYP3A4 induktori izraisījuši verapamila hidrohlorīda līmeņa pazemināšanos plazmā, tāpēc jānovēro, vai pacientiem nav zāļu mijiedarbības. Vienlaicīga verapamila un citu zāļu lietošana, ko primāri metabolizē CYP3A4 vai tās ir P-gp substrāts, var būt saistīta ar zāļu koncentrācijas paaugstināšanos, kas var pastiprināt vai paildzināt vienlaicīgi lietoto citu zāļu terapeitisko darbību un blakusparādības.

Sekojošā tabulā ir norādīts iespējamo zāļu mijiedarbību saraksts, farmakokinētisku iemeslu dēļ.

Vienlaicīgi lietotās zāles	Iespējamā ietekme uz verapamilu vai vienlaikus lietotajām zālēm	Komentārs
<i>Alfa blokatori</i>		
Prazosīns	↑ prazosīna C _{max} (~40%), neietekmējot eliminācijas pusperiodu	Papildus hipotensīvs efekts.
Terazosīns	↑ terazosīna AUC (~24%) un C _{max} (~25%)	
<i>Antiaritmiskie līdzekļi</i>		
Flekainīds	Minimāla ietekme uz flekainīda plazmas klīrensu (<~10%); neietekmē verapamila plazmas klīrensu	Skatīt 4.4. apakšpunktu.
Hinidīns	↓ perorāli lietojamā hinidīna klīrenss (~35%)	Hipotensija. Plaušu tūska var attīstīties pacientiem ar hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju.
<i>Pretastmas līdzekļi</i>		
Teofilīns	↓ perorālais un sistēmiskais klīrenss par ~20%	Smēķētājiem klīrensa mazināšanās nav tik izteikta (~11%).
<i>Pretkrampju līdzekļi/Pretepilepsijas līdzekļi</i>		
Karbamazepīns	Pacientiem ar refraktāru parciālu epilepsiju ↑ karbamazepīna AUC (~46%)	Palielinās karbamazepīna līmenis. Tas var izraisīt karbamazepīna blakusparādības, piemēram, diplopiju, galvassāpes, ataksiju vai reiboni.
Fenitoīns	↓ verapamila plazmas koncentrācija	
<i>Antidepresanti</i>		
Imipramīns	↑ imipramīna AUC (~15%)	Neietekmē aktīvā metabolīta, dezipramīna, līmeni.
<i>Pretidiabēta līdzekļi</i>		
Gliburīds	↑ gliburīda C _{max} (~28%), AUC (~26%)	
Metformīns	Lietojot verapamilu vienlaicīgi ar metformīnu, var samazināties metformīna efektivitāte.	
<i>Pretpodagras līdzekļi</i>		
Kolhicīns	↑ kolhicīna AUC (~2 reizes) un C _{max} (~1,3 reizes)	Samazināt kolhicīna devu (skatīt kolhicīna zāļu aprakstu).
<i>Pretinfekcijas līdzekļi</i>		
Klaritromicīns	Iespējams ↑ verapamila līmenis	
Eritromicīns	Iespējams ↑ verapamila līmenis	
Rifampicīns	↓ verapamila AUC (~97%), C _{max} (~94%) un bioloģiskā pieejamība pēc iekšķīgas lietošanas (~92%)	Var mazināties asinsspiedienu pazeminošais efekts.
Telitromicīns	Iespējams ↑ verapamila līmenis	
<i>Pretaudzēju līdzekļi</i>		

Doksorubicīns	Vienlaikus iekšķīgi lietojot verapamilu, ↑ doksorubicīna AUC (104%) un C _{max} (61%)	Pacientiem ar sīksūnu plaušu vēzi.
	Intravenozas verapamila lietošanas gadījumā nav nozīmīgas izmaiņas doksorubicīna farmakokinētikā	Pacientiem ar progresējošiem jaunveidojumiem.
Barbiturāti		
Fenobarbitāls	↑ verapamila klīrenss pēc iekšķīgas lietošanas (~5 reizes)	
Benzodiazepīni un citi anksiolītiskie līdzekļi		
Buspīrons	↑ buspīrona AUC, C _{max} ~3,4 reizes	
Midazolāms	↑ midazolāma AUC (~3 reizes) un C _{max} (~2 reizes)	
Bēta blokatori		
Metoprolols	Pacientiem ar stenokardiju ↑ metoprolola AUC (~32,5%) un C _{max} (~41%)	Skatīt 4.4. apakšpunktu.
Propranolols	Pacientiem ar stenokardiju ↑ propranolola AUC (~65%) un C _{max} (~94%)	
Sirds glikozīdi		
Digitoksīns	↓ digitoksīna kopējais organisma klīrenss (~27%) un ekstrarenālais klīrenss (~29%)	
Digoksīns	Veseliem pacientiem: ↑ digoksīna C _{max} (~44%), ↑ digoksīna C _{12h} (~53%), ↑ digoksīna C _{ss} ⁴ (~44%) un ↑ digoksīna AUC (~50%)	Samazināt digoksīna devu. Skatīt 4.4. apakšpunktu.
H₂ receptoru antagonisti		
Cimetidīns	↑ R- (~25%) un S- (~40%) verapamila AUC ar atbilstoši ↓ R- un S- verapamila klīrensu	
Imunoloģiskie preparāti/Imūnsupresanti		
Ciklosporīns	↑ ciklosporīna AUC, C _{ss} , C _{max} par ~45%	
Everolims	↑ everolima AUC (~3,5 reizes) un ↑ C _{max} (~2,3 reizes) ↑ verapamila: C _{trough} (~2,3 reizes)	Var būt nepieciešama koncentrācijas noteikšana un everolima devas pielāgošana.
Sirolims	↑ sirolima AUC (~2,2 reizes) ↑ S-verpamila AUC (~1,5 reizes)	Var būt nepieciešama koncentrācijas noteikšana un sirolima devas pielāgošana.
Takrolims	Iespējams ↑ takrolima līmenis	
Lipīdu līmeni pazeminošie līdzekļi (HMG Co-A reduktāzes inhibitori)		
Atorvastatīns	Iespējams ↑ atorvastatīna līmenis ↑ verapamila AUC par 43%	Papildu informācija tālāk
Lovastatīns	Iespējams ↑ lovastatīna līmenis ↑ verapamila AUC (~63%) un C _{max} (~32%)	

Simvastatīns	↑ simvastatīna AUC (~2,6 reizes), C _{max} (~4,6 reizes)	
Serotonīna receptoru agonisti		
Almotriptāns	↑ almotriptāna AUC (~20%) un ↑ C _{max} (~24%)	
Urikozūriski līdzekļi		
Sulfīnpirazons	↑ verapamila klīrenss pēc iekšķīgas lietošanas (~3 reizes) ↓ bioloģiskā pieejamība (~60%)	Var mazināties asinsspiedienu pazeminošais efekts.
Antikoagulanti		
Dabigatrāns	Lietojot iekšķīgi verapamilu vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu (150 mg), tika palielināts dabigatrāna P-gp substrāts, C _{max} un AUC, bet šīs izmaiņas lielums atšķiras atkarībā no laika starp lietošanu un verapamila formas. 240 mg palēninātas iedarbības verapamila vienlaicīga lietošana ar dabigatrāna eteksilātu izraisīja pastiprinātu dabigatrāna iedarbību (C _{max} pieaugums par apmēram 90% un AUC pieaugums par aptuveni 70%).	Rūpīga klīniskā uzraudzība ir ieteicama, kad verapamils ir kombinēts ar dabigatrāna eteksilātu un īpaši asiņošanas gadījumos, it īpaši pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.
Citi tiešie perorālie antikoagulanti (TOAK)	Paredzams, ka TOAK, kas ir P-gp substrāts un/vai tiek metabolizēts ar CYP3A4 starpniecību, sistēmiskā biopieejamība palielināsies, lietojot vienlaicīgi ar verapamilu.	Daži dati norāda uz iespējamu paaugstinātu asiņošanas risku īpaši tiem pacientiem, kuriem ir papildus riska faktori. Lietojot kopā ar verapamilu, TOAK deva varētu būt jāsamazina (norādes par devām skatīt TOAK zāļu aprakstā).
Citi sirds terapijas līdzekļi		
Ivabradīns	Vienlaicīga lietošana ar ivabradīnu ir kontrindicēta verapamila papildus sirds ritmu samazinošā efekta dēļ.	Skatīt 4.3. apakšpunktu.
Citi		
Greipfrūtu sula	↑ R- (~49%) un S- (~37%) verapamila AUC ↑ R- (~75%) un S- (~51%) verapamila C _{max}	Eliminācijas pusperiods un nieru klīrenss nemainās. Greipfrūtu sulu nedrīkst lietot ar verpamilu.
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ R- (~78%) un S- (~80%) verapamila AUC ar atbilstošu C _{max} pazemināšanos	
C _{max} maksimālā koncentrācija serumā (<i>maximum serum concentration</i>) AUC laukums zem koncentrācijas-laika līknes (<i>area under the curve</i>) KL klīrenss C _{ss} līdzsvara koncentrācija plazmā (<i>plasma concentration at steady state</i>) R- R-izomērs S- S-izomērs		

HIV pretvīrusu līdzekļi

Dažu HIV pretvīrusu līdzekļu, piemēram, ritonavīra, metabolismu kavējošās darbības dēļ var paaugstināties verapamila koncentrācija plazmā. Jāievēro piesardzība, vai arī var samazināt verapamila devu.

Litijs

Vienlaicīgas verapamila hidrohlorīda un litija terapijas laikā tika ziņots par paaugstinātu jutību pret litija iedarbību (neirotoksicitāte) ar neizmainītu vai paaugstinātu litija līmeni serumā. Pacientiem, kuri ilgstoši saņēma stabilas litija devas iekšķīgi, verapamila hidrohlorīda pievienošana izraisīja arī litija līmeņa samazināšanos serumā. Rūpīgi jānovēro pacienti, kuri saņem abas zāles.

Neiromuskulāri blokatori

Klīniskie dati un pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka verapamila hidrohlorīds var pastiprināt neiromuskulāro blokatoru (kurārei līdzīgi līdzekļi un depolarizējoši līdzekļi) aktivitāti. Ja zāles tiek lietotas vienlaicīgi, var būt nepieciešams samazināt verapamila hidrohlorīda devu un/vai neiromuskulāro blokatoru devu.

Acetilsalicilskābe

Pastiprināta nosliece uz asiņošanu.

Etilspirts (alkohols)

Verapamila hidrohlorīds kavē etilspirta metabolismu, līdz ar to paaugstinot etilspirta līmeni plazmā un pastiprinot alkohola iedarbību.

HMG CoA reduktāzes inhibitori ("statīni")

Ārstēšana ar HMG CoA reduktāzes inhibitoriem (piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu vai lovastatīnu) pacientam, kurš lieto verapamilu, jāsāk ar mazāko iespējamo devu, kas pakāpeniski jāpalielina. Ja ārstēšanu ar verapamilu uzsāk pacientiem, kuri jau lieto HMG CoA reduktāzes inhibitoru (piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu vai lovastatīnu), apsveriet statīna devas samazināšanu un vēlreiz titrējiet atbilstoši holesterīna koncentrācijai serumā. Fluvastatīnu, pravastatīnu un rosuvastatīnu nemetabolizē CYP3A4, tāpēc tiem ir mazāka varbūtība mijiedarboties ar verapamilu.

Antihipertensīvie līdzekļi, diurētiskie līdzekļi, vazodilatatori

Iespējama izteiktāka hipotensīvā iedarbība.

Ārstēšanas laikā ar Isoptin jāizvairās no intravenozas bēta blokatoru ievadīšanas (izņemot intensīvās aprūpes apstākļos).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**Grūtniecība**

Nav adekvātu un labi kontrolētu pētījumu datu par lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz reproduktīvo toksicitāti. Tā kā reproduktīvie pētījumi ar dzīvniekiem ne vienmēr var paredzēt atbildes reakciju cilvēkiem, šīs zāles grūtniecības laikā drīkst lietot tikai galējas nepieciešamības gadījumā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Verapamila hidrohlorīds šķērso placentas barjeru un var tikt konstatēts nabas saites venozajās asinīs dzemdību laikā (koncentrācija plazmā ir 20-92% no koncentrācijas mātes plazmā).

Lietojot šīs zāles neilgi pirms dzemdībām, nav ziņots par kaitīgu ietekmi uz jaundzimušo, tomēr gadījumu skaits ir pārāk mazs, lai pierādītu lietošanas drošību. Nav lietošanas pieredzes 1. un 2. grūtniecības trimestrī.

Verapamila hidrohlorīds/metabolīti izdalās cilvēku pienā. Ierobežoti dati cilvēkiem pierādīja, ka pēc perorālas lietošanas bērniem relatīvā verapamila deva ir zema (0,1-1% no mātes perorālās devas) un ka verapamila lietošana varētu būt savienojama ar zīdīšanu. Nevar izslēgt iespējamo risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Saistībā ar potenciālām nopietnām blakusparādībām zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, verapamilu drīkst lietot zīdīšanas laikā tikai gadījumos, kur tas ir būtiski mātes dzīves apstākļu uzlabošanai.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Antihipertensīvās iedarbības, kas atkarīga no individuālās atbildes reakcijas, dēļ verapamila hidrohlorīds var ietekmēt spēju reaģēt un traucēt spēju vadīt transportlīdzekli, apkalpot mehānismus vai strādāt bīstamos apstākļos. Viss minētais attiecas vairāk uz terapijas sākumu, kad tiek palielināta deva vai kad notiek pāreja uz citām zālēm, kā arī saistībā ar alkohola lietošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Piezīme

Pacienti ar elektrokardiostimulatoru verapamila hidrohlorīda terapijas laikā var būt paaugstināts ātruma un jutības sliekšnis.

Par šādām blakusparādībām, lietojot verapamilu, tika ziņots no klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas vai IV fāzes klīniskajiem pētījumiem, un tās sekojošajā tabulā ir sagrupētas, ņemot vērā orgānu sistēmu klasifikāciju. Biežuma iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija galvassāpes, reibonis, gastrointestināli traucējumi: slikta dūša, aizcietējums un sāpes vēderā, kā arī bradikardija, tahikardija, sirdsklauves, hipotensija, karstuma viļņi, perifēra tūska un nogurums.

Blakusparādības, par kurām ziņots verapamila klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi				Hipersensitivitāte, eritēma
Vielmaiņas un uztures traucējumi				Glikozes nepanesamība
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis, galvassāpes		Parestēzija, tremors	Ekstrapiramidāli traucējumi, paralīze (tetraparēze ¹), krampji
Vielmaiņas un uztures traucējumi				Hiperkaliēmija
Psihiskie traucējumi			Miegainība	
Ausu un labirinta bojājumi			Tinnīts	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Bradikardija	Sirdsklauves, tahikardija		Atrioventrikulāra blokāde (1., 2., 3. pakāpe), sirds mazspēja, sinusa mezgla apstāšanās, sinusa bradikardija, asistolija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums, hipotensija			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu				Bronhu spazmas, aizdusa

kurvja un videnes slimības				
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums, slikta dūša	Sāpes vēderā	Vemšana	Diskomforta sajūta vēderā, smaganu hiperplāzija, ileuss, vēdera uzpūšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi			Hiperhidroze	Angioedēma, Stīvensa-Džonsona sindroms, Erythema multiforme, matu izkrišana, nieze, purpura, makulopapulozi izsitumi, nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Locītavu sāpes, muskuļu vājums, muskuļu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības				Erektīlā disfunkcija, galaktoreja, ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Perifēra tūska	Nogurums		
Izmeklējumi				Prolaktīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

¹Pēc reģistrācijas lietošanas laikā ir saņemts viens ziņojums par paralīzi (tetraparēzi), saistītu ar vienlaicīgu verapamila un kolhicīna lietošanu. Tā varētu būt radusies kolhicīnam šķērsojot cerebrovaskulāro barjeru verapamila izraisītās CYP3A4 un P-gp inhibīcijas dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ir bijuši atsevišķi ziņojumi par *myasthenia gravis*, Lambēra-Itona sindroma un progresējošas Dišēna muskuļu distrofijas saasināšanos.

Bijuši ļoti reti ādas un/vai gļotādu asiņošanas gadījumi, kas izpaudās kā petehijas. Ziņots par atsevišķiem ādas reakciju gadījumiem, kas atgādināja saules apdegumu (fotodermatīts).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Verapamila hidrohlorīda pārdozēšanas simptomi ir atkarīgi no uzņemtā zāļu daudzuma, laika, kad tiek uzsākti pretpasākumi, kā arī no miokarda kontraktilitātes, kas ir atkarīga no vecuma.

Smagas verapamila hidrohlorīda pārdozēšanas gadījumos novēroti šādi simptomi: apziņas traucējumi līdz pat komai, asinsspiediena pazemināšanās, bradikardija līdz augstas pakāpes AV blokādei un sinusa mezgla apstāšanās, stupors, tahikardija, hiperglikēmija, hipokaliēmija, metabola acidoze, hipoksija, kardiogēns šoks ar plaušu tūska, akūts respiratorā distresa sindroms.

Pārdozēšana izraisa arī letālus gadījumus.

Terapeitiskie pasākumi pārdozēšanas gadījumā

Galvenais terapijas mērķis ir izvadīt savienojumu un atjaunot stabilu kardiovaskulāro darbību.

Veicamie terapijas pasākumi ir atkarīgi no lietošanas brīža un veida, kā arī no simptomu veida un smaguma pakāpes. Ja notikusi pārdozēšana ar lielu daudzumu ilgstošas darbības tablešu, ārstiem jāņem vērā, ka aktīvās vielas atbrīvošanās un uzsūkšanās no zarnām var notikt ilgāk nekā 48 stundas.

Tāpēc ieteicama kuņģa skalošana pat 12 stundas un vairāk pēc iekšķīgās lietošanas, ja nav konstatējama gastrointestinālā peristaltika (zarnu skaņas). Ja ir aizdomas par pārdozēšanu ar ilgstošas darbības preparātu, indicēti dažādi ārstēšanas pasākumi, piemēram, vemšanas izraisīšana, kuņģa un tievo zarnu skalošana endoskopiskā kontrolē, zarnu skalošana, caurejas līdzekļi un dziļās zarnu klizmas.

Hemodialīze nav ieteicama, jo verapamila hidrohlorīdu nevar izvadīt ar dialīzi. Tomēr ieteicama ir hemofiltrācija un varbūt arī plazmaferēze (kalcija kanālu blokatori stipri saistās ar plazmas olbaltumvielām).

Ieteicami standarta neatliekamās palīdzības pasākumi, piemēram, netieša sirds masāža, mākslīgā elpināšana, defibrilācija un/vai elektrokardiostimulācija.

Specifiski pasākumi

Kardiodepresīvās iedarbības, hipotensijas un bradikardijas novēršana.

Bradikardiju ārstē simptomātiski, ievadot atropīnu un/vai bēta simpatomimētiskos līdzekļus (izoprenalīnu, orciprenalīnu). Dzīvību apdraudošas bradikardijas gadījumā nepieciešama īslaicīga elektrokardiostimulatora izmantošana.

Specifisks antidots ir kalcijs, piemēram, 10-20 ml 10% kalcija glikonāta šķīduma, ko ievada intravenozi (2,25-4,5 mmol). Nepieciešamības gadījumā to var atkārtot vai ievadīt pilienu infūzijas veidā (piemēram, 5 mmol stundā).

Hipotensija, ko izraisis kardiogēns šoks un arteriāla vazodilatācija, tiek ārstēta ar dopamīna (līdz 25 µg uz kilogramu ķermeņa masas minūtē), dobutamīna (līdz 15 µg uz kilogramu ķermeņa masas minūtē), adrenalīna vai noradrenalīna ievadīšanu. Šo līdzekļu deva atkarīga tikai no sasniedzamā efekta. Asistoliju ārstē ar parastām metodēm, tai skaitā, bēta adrenoreceptoru stimulēšanu (piemēram, ar izoproterenola hidrohlorīdu). Kalcija koncentrācija serumā jā saglabā tās augšējās normas līmenī vai nedaudz augstāka. Ņemot vērā artēriju paplašināšanos, detoksikācijas sākumstadijā jāievada papildu šķidrums (Ringera vai fizioloģiskais šķīdums).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi kalcija kanālu blokatori ar tiešu kardiālu darbību, fenilalkilamīna atvasinājumi, ATĶ kods: C08DA01.

Verapamils kavē kalcija jonu (un iespējams arī nātrija jonu) iekļūšanu miokarda impulsu pārvades un kontraktilajās šūnās, un asinsvadu gludās muskulatūras šūnās caur lēnajiem kanāliem. Verapamila antiaritmiskā darbība ir saistīta ar tā iedarbību uz sirds impulsu pārvades sistēmas šūnu lēnajiem kanāliem.

SA un AV mezglu elektriskā aktivitāte lielā mērā ir atkarīga no kalcija iekļūšanas caur lēnajiem kanāliem. Nomācot šo iekļūšanu, verapamils palēnina AV vadāmību un ar ātrumu saistītā veidā pagarina AV mezgla efektīvo refraktāro periodu. Šī iedarbība pacientiem ar priekškambaru plandīšanos un/vai priekškambaru fibrillāciju izraisa ventrikulārās kontraktilitātes biežuma samazināšanos un ātru ventrikulāru atbildes reakciju. Pārtraucot atkārtotu ieplūšanu AV mezglā,

verapamils var atjaunot normālu sinusa ritmu pacientiem ar paroksismālu supraventrikulāru tahikardiju, tai skaitā, Volfa-Parkinsona-Vaita (WPW) sindromu. Verapamilam nav ietekmes uz papildus vadīšanas ceļu vadāmību.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Verapamils neietekmē normālo priekškambaru darbības potenciālu vai intraventrikulārās vadīšanas laiku, bet samazina nomākto priekškambara šķiedru amplitūdu, depolarizācijas ātrumu un vadāmību. Izolētā truša sirdī verapamila koncentrācijai, kas ievērojami ietekmēja SA mezgla šķiedras vai AV mezgla augšējo vai vidējo rajonu šķiedras, bija ļoti neliela ietekme uz AV mezgla apakšējām šķiedrām (NH rajons) un tai nebija ietekmes uz priekškambara darbības potenciālu vai Hisa kūlīša šķiedrām. Verapamils neizraisa perifēro asinsvadu spazmas un neietekmē kopējo kalcija līmeni serumā. Verapamils samazina pēcslodzi un miokarda kontraktilitāti. Vairumam pacientu, tai skaitā tiem, kuriem ir organiska sirds slimība, verapamila negatīvā inotropā darbība tiek neitralizēta ar pēcslodzes mazināšanos un sirds indekss parasti nav samazināts, taču ir novērota sirds mazspējas pasliktināšanās pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem sirds funkcijas traucējumiem (plaušu kapilāru tīkla spiediens virs 20 mmHg, izsviedes frakcija mazāka par 30%). Pēc verapamila bolus injekcijas, maksimālā terapeitiskā iedarbība tiek sasniegta trīs līdz piecās minūtēs.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Verapamila hidrohlorīds ir racēmisks maisījums, kas vienādās daļās satur R-enantiomēru un S-enantiomēru. Verapamils tiek plaši metabolizēts. Norverapamils ir viens no 12 urīnā identificētiem metabolītiem, tā farmakoloģiskā darbība ir 10-20% no verapamila darbības, un tas sastāda 6% no izvadītajām zālēm. Norverapamila un verapamila līdzsvara koncentrācijas plazmā ir līdzīgas. Pēc vairākkārtējas vienreiz dienā devas lietošanas līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta trīs līdz četrus dienu laikā.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas vairāk nekā 90% verapamila ātri uzsūcas no tievajām zarnām. Pateicoties plašam pirmā loka metabolismam aknās, vidējā sistēmiskā neizmainīta savienojuma pieejamība pēc vienas tūlītējas izdales verapamila devas lietošanas ir 22% un apmēram 33% pēc ilgstošas darbības verapamila lietošanas.

Lietojot atkārtotas devas, biopieejamība ir apmēram divas reizes augstāka. Maksimālais verapamila līmenis plazmā tiek sasniegts vienā līdz divās stundās pēc tūlītējas izdales tablešu lietošanas, un četrās līdz piecās stundās pēc ilgstošas darbības tablešu lietošanas. Norverapamila maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram vienā un piecās stundās attiecīgi pēc tūlītējas izdales tablešu lietošanas vai ilgstošas darbības tablešu lietošanas. Uztura klātbūtne neietekmē verapamila biopieejamību.

Izkliede

Verapamils tiek plaši izplatīts visos ķermeņa audos, veselīem cilvēkiem izklijes tilpums ir robežās no 1,8-6,8 l/kg. Apmēram 90% verapamila saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Verapamils tiek plaši metabolizēts. *In vitro* metabolisma pētījumi liecina, ka verapamils tiek metabolizēts ar citohromu P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C18 palīdzību. Pēc iekšķīgas lietošanas veselīem cilvēkiem verapamila hidrohlorīds tiek intensīvi metabolizēts aknās, kur identificēti 12 metabolīti, kuru daudzums galvenokārt ir pavisam neliels. Galvenie identificētie metabolīti ir dažādi verapamila N un O-dealkilācijas produkti. No šiem metabolītiem tikai norverapamilam ir atzīstama farmakoloģiska iedarbība (apmēram 20% no pamatvielas), kas tika novērota pētījumā ar suņiem.

Eliminācija

Pēc intravenozas infūzijas verapamils tiek eliminēts bi-eksponenciāli, ar ātru agrīnās izklijes fāzi (pusperiods apmēram četras minūtes) un lēnāku gala eliminācijas fāzi (pusperiods divas līdz piecas stundas). Pēc iekšķīgas lietošanas eliminācijas pusperiods ir trīs līdz septiņas stundas. Apmēram 50% no lietotās devas tiek izvadīti caur nierēm 24 stundās un 70% – piecās dienās. Līdz 16% no devas tiek izdalīti ar fecēm. Apmēram 3% līdz 4% no caur nierēm izdalītajām zālēm, izdalās neizmainītā veidā.

Kopējais verapamila klīrenss ir gandrīz tikpat augsts kā aknu asinsritē, apmēram 1 l/h/kg (robežās: 0,7-1,3 l/h/kg).

Īpašas populācijas

Geriatriski pacienti: novecošanās var ietekmēt verapamila farmakokinētiku, lietojot to hipertensīviem pacientiem. Eliminācijas pusperiods gados vecākiem cilvēkiem var pagarināties. Tika konstatēts, ka verapamila antihipertensīvā darbība nav saistīta ar vecumu.

Nieru darbības traucējumi: kā pierādīts salīdzinošos pētījumos pacientiem ar nieru mazspēju beigu stadijā un cilvēkiem ar veselām nierēm, nieru funkcijas traucējumiem nav ietekmes uz verapamila farmakokinētiku. Verapamilu un norverapamilu nevar būtiski izvadīt ar hemodialīzi.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar aknu darbības traucējumiem verapamila pusperiods ir pagarināts, saistībā ar zemāku klīrensu pēc iekšķīgas lietošanas un augstāku izkļiedes tilpumu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ir veikti pētījumi par reproduktivitāti trušiem un žurkām, kur iekšķīgi lietots verapamils devās līdz 180 mg/m²/dienā un 360 mg/m²/dienā (salīdzinot ar maksimālo ieteicamo perorālo (iekšķīgi lietojamo) devu cilvēkam - 300 mg/m²), un nav konstatētas nekādas norādes par teratogenitāti. Tomēr žurkām deva, kas līdzīga klīniskajai devai (360 mg/m²), bija embriocidāla un tika aizkavēta augļa augšana un attīstība. Šos efektus novēroja, ja tika konstatēta toksicitāte mātītēm (par to liecināja samazināts pārtikas patēriņš un samazināts mātīšu ķermeņa masas pieaugums). Pierādīts arī, ka šī perorālā deva žurkām izraisa hipotensiju.

Tomēr joprojām nav pietiekamu un labi kontrolētu pētījumu grūtniecēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Isoptin retard 120 mg: Attīrīts ūdens, hipromeloze, makrogols 400, makrogols 6000, magnija stearāts, mikrokristāliska celuloze, montāna glikola vasks, nātrija algināts, povidons (konstante C = 30), talks, titāna dioksīds (E171).

Isoptin retard 240 mg: Hinolīndzeltenā un indigokarmīna alumīnija savienojums E104 un E132, attīrīts ūdens, hipromeloze, makrogols 400, makrogols 6000, magnija stearāts, mikrokristāliska celuloze, montāna glikola vasks, nātrija algināts, povidons (konstante C = 30), talks, titāna dioksīds (E171).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Isoptin retard 120 mg: 2 gadi

Isoptin retard 240 mg: 3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Isoptin retard 120 mg: Iepakojums ar 100 ilgstošās darbības tabletēm (20 tablešu plāksnītēs)

Isoptin retard 240 mg: Iepakojums ar 100 ilgstošās darbības tabletēm (10 tablešu plāksnītēs)
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viatrix SIA
Mūkusalas 101
Rīga, LV 1004
Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Isoptin retard 120 mg: 98-0227
Isoptin retard 240 mg: 98-0228

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1998. gada 22. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 25. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2023