

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İSOPTİN 5mg/2 ml IV® infüzyonluk çözelti içeren ampul
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: verapamil hidroklorür

Her 2 ml'lik ampul, 4,6 mg verapamil eşdeğer, 5 mg verapamil hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür: 17 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tek kesim noktalı (OPC), renksiz cam ampul içerisinde berrak, renksiz, enjeksiyonluk steril çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İSOPTİN IV,

- Aşağıdaki durumlarda aritmiler:
 - paroksizmal supraventriküler taşikardi
 - atriyal flutter / atriyal fibrilasyondaki hızlı atriyoventriküler iletimi [WPW (Wolff-Parkinson-White) sendromu veya Lown-Ganong-Levine sendromu hariç, bkz. bölüm 4.3]
- Nitrat ve/veya beta reseptör blokerler endike olmadığında stabil olmayan angina pektorisin başlangıç tedavisi

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinler ve 50 kg'ın üzerindeki ergenler:

Başlangıç dozu 5 mg en az iki dakika süreyle yavaş verilir. Gerektiğinde 5-10 dakika sonra 5 mg daha uygulanabilir. Gerekirse, izotonik sodyum klorür, %5 glikoz veya diğer uygun çözeltiler (pH <6.5) içinde toplam ortalama 100 mg verapamil hidroklorür doza kadar, 5-10 mg verapamil hidroklorür/saat sürekli infüzyon çözeltisi şeklinde uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Taşikardiye bağlı kalp yetmezliğinin (miyokardiyal enerjinin tükenmesi) belirtilerini takiben intravenöz verapamil hidroklorür uygulamasından önce dijitalizasyon gereklidir.



0 – 1 yaş: yalnızca başka alternatif olmadığında kesin olarak gerekli ise. Yeni doğan bebeklere ve bebeklere intravenöz verapamil hidroklorür uygulamasını takiben izole vakalarda bazıları ölümcül olan ciddi geçici hemodinamik etkiler gözlenmiştir.

Yaş	İSOPTİN IV dozu	Şuna karşılık gelmektedir:
Yeni doğmuş bebekler	0,75 – 1,0 mg	0,3 – 0,4 ml İsoptin enjeksiyonluk çözelti
Bebekler	0,75 – 2,0 mg	0,3 – 0,8 ml İsoptin enjeksiyonluk çözelti
1 – 5 yaş	2,0 – 3,0 mg	0,8 – 1,2 ml İsoptin enjeksiyonluk çözelti
6 – 14 yaş	2,5 – 5,0 mg	1,0 – 2,0 ml İsoptin enjeksiyonluk çözelti

Enjeksiyon, yalnızca etkililik başlayıncaya kadar yapılmalıdır.

Uygulama şekli:

Intravenöz Enjeksiyon:

İntravenöz enjeksiyon, mümkünse hasta gözlemi ve EKG ve kan basıncı takibi ile yavaşça (enjeksiyon süresi en az 2 dakika) uygulanmalıdır. Parenteral müstahzarlar, çözelti ve kabın izin verdiği ölçüde, uygulamadan önce partikül varlığı ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. Preparat yalnızca çözelti berraksa ve ampul hasar görmemiş ise kullanılmalıdır.

Enjeksiyondan sonra ampulde kalan kalıntılar atılmalıdır.

Isoptin IV® infüzyonluk solüsyonlarla seyreltilerek uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Şu anda mevcut olan bilgiler bölüm 4.4'te açıklanmaktadır.

Böbrek yetmezliği olan hastalara verapamil hidroklorür uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Hastalar yakın takip edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda verapamil hidroklorürün biyolojik yararlılığı önemli ölçüde artabilir. Bu nedenle, bu hastalar için doza karar verirken özel dikkat gösterilmelidir (ayrıca bkz. bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon

Doz yetişkinlerde olduğu gibidir.

Not:

Kararsız anjina pectoris başlangıçta İsoptin enjeksiyonluk çözelti ile tedavi edilirse, tedavi mümkün olan en kısa sürede oral verapamil hidroklorüre değiştirilmelidir.



4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da bölüm 6.1 de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Kardiyovasküler şok,
- Kardiyak iletiminde belirgin bozukluklar [örn. kalp pili takılı hastalar hariç, ikinci ve üçüncü derece sinoatriyal (SA) veya atriyoventriküler (AV) blok]
- Hasta sinüs sendromu (çalışan bir ventriküler kalp pili olan hastalar dışında),
- %35'ten düşük olacak düzeyde azalmış ejeksiyon fraksiyonu ve/veya 20 mmHg'yi aşan pulmoner kama (wedge) basıncı ile birlikte olan kalp yetmezliği (verapamile yanıt veren supraventriküler taşikardiye sekonder olmadıkça)
- Atriyal fibrilasyon/flutter ve eşlik eden aksesuar bypass yolunun varlığı (ör. WPW veya Lown-Ganong-Levine sendromu). Bu hastalarda verapamil uygulandığında ventriküler fibrilasyon dahil olmak üzere ventriküler taşikardi gelişme riski daha yüksektir.
- İvabradin ile birlikte kullanım (Bkz. Bölüm 4.5).
- Hamilelik ve emzirme (Bkz. Bölüm 4.6)

Verapamil, beta reseptör blokerleri ile intravenöz olarak uygulanmamalıdır (yoğun bakım ilacı hariç; ayrıca bkz. bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut miyokard infarktüsü

Verapamil, komplikasyonlu akut miyokard infarktüsü durumunda (bradikardi, hipotansiyon, sol kalp yetmezliği) dikkatle kullanılmalıdır.

İletim bozukluğu/I. derece AV blok/bradikardi/asistol

Verapamil, AV ve sinüs düğümlerini etkileyip AV iletimini geciktirir. II. veya III. derece AV blok (kontrendikasyon) veya unifasiküler, bifasiküler veya trifasiküler dal bloğu, tedavinin kesilmesini ve gerekirse uygun tedavinin başlatılmasını gerektirdiğinden dikkatli kullanılmalıdır.

AV ve sinüs düğümlerini etkiler ve nadir durumlarda II. veya III. derece AV blok, bradikardiyi veya uç durumlarda asistolü tetikleyebilir. Bunun, yaşlı hastalarda daha sık görülen hasta sinüs sendromlu hastalarda meydana gelme olasılığı daha yüksektir.

Hasta sinüs sendromundan muzdarip olmayan hastalarda, spontan olarak AV düğüme veya normal sinüs ritmine dönüş göstermesiyle asistol normalde kısa sürelidir (birkaç saniye veya daha az). Bu hemen olmazsa, gecikmeden uygun tedaviye başlanmalıdır (ayrıca bkz. bölüm 4.8).

Antiaritmik ajanlar, beta blokerler ve inhalasyon anestezikleri

Antiaritmik ajanlar (ör. flekainid, disopiramid), beta reseptör blokerleri (ör. metoprolol, propranolol) ve inhalasyon anestezikleri verapamil ile birlikte uygulandığında, karşılıklı olarak kardiyovasküler etkileri (şiddetli AV blok, kalp hızında ciddi düşüş, kalp yetmezliğinin başlaması, belirgin hipotansiyon) arttırabilir (ayrıca bkz. bölüm 4.5).



Timolol (bir beta bloker) içeren göz damlası kullanan ve eş zamanlı olarak verapamil alan bir hastada, bir gezici atriyal pacemaker eşliğinde asemptomatik bradikardi (36 atım/dak) gözlenmiştir.

Digoksin

Verapamil ile birlikte alındığında digoksin dozu azaltılmalıdır (ayrıca bkz. bölüm 4.5).

Kalp yetmezliği

Ejeksiyon fraksiyonu %35'in üzerinde olan kalp yetmezliği hastaları tedaviye başlamadan önce telafi edilmeli ve tedavi boyunca uygun şekilde tedavi edilmelidir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ("statinler")

Bölüm 4.5'e bakın.

Bozulmuş nöromusküler iletimli bozukluklar

Daha önce bozulmuş nöromusküler iletim (*Myastenia gravis* , Lambert-Eaton sendromu, progresif Duchenne musküler distrofi) teşhisi konmuş hastalara verapamil reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Hipotansiyon

Hipotansiyon durumunda (90 mmHg'den az sistolik kan basıncı) özellikle sıkı izlem gereklidir.

Diğer Bilgiler

Özel hasta grupları

Böbrek yetmezliği

Karşılaştırmalı çalışmalar, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunun verapamilin farmakokinetik profili üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını güvenilir bir şekilde göstermiş olsa da, bireysel vaka raporları böbrek yetmezliği olan hastalara verapamil uygulanırken dikkatli olunmasını ve sıkı izlem (EKG, kan basıncı) yapılmasını önermektedir.

Verapamil hemodiyalizle atılamaz.

Karaciğer yetmezliği

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanın (ayrıca bölüm 4.2'deki karaciğer yetmezliği hakkındaki bilgilere bakın).

Ventriküler taşikardi

Verapamil hidroklorürün intravenöz uygulaması, geniş QRS kompleksi (QRS>0,12 sn) ile birlikte ventriküler taşikardi ile başvuran hastalarda belirgin hemodinamik bozulmaya ve ventriküler fibrilasyona yol açabilir. Geniş bir QRS kompleksi ile birlikte olan supraventriküler taşikardilerin uygun ön tedavisi, teşhisi ve ayırt edilmesi acil servise girişlerde acilen gereklidir.



Akut kararsız anjina pectoris tedavisinde özellikle dikkatli izlem gereklidir. Bu gibi durumlarda, intravenöz uygulama, kesinlikle belirtildiği şekilde ve dikkatli bir izlemle gerçekleştirilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro metabolik çalışmalar verapamil hidroklorürün sitokrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C18 enzimleri ile metabolize olduğunu göstermiştir. CYP3A4 inhibitörleri ile verapamil hidroklorürün plazma düzeyinin yükselmesine ve CYP3A4 indükleyicileri ile verapamil hidroklorürün plazma düzeyinin azalmasına yol açan klinik olarak anlamlı etkileşimler bildirilmiştir, bu nedenle hastalar ilaç etkileşimleri açısından yakından izlenmelidir.

Verapamil, CYP3A4 ve P-glikoproteini (P-gp) inhibe eder. Verapamil ve başlıca CYP3A4 yoluyla metabolize edilen veya bir P-gp substratı temsil eden başka bir tıbbi ürünün eş zamanlı uygulanması, eş zamanlı tıbbi ürünün etkin madde konsantrasyonunu artırabilir, böylece terapötik etkiyi güçlendirebilir veya uzatabilir ve eş zamanlı ilaçla ilişkili advers olayları artırabilir.

Potansiyel farmakokinetik etkileşimler aşağıdaki tabloda vurgulanmıştır:

Potansiyel etkileşimler		
Eş Zamanlı ilaçlar	Verapamil veya eş zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki	Açıklama
Alfa blokerleri		
Prazosin	Prazosinin c_{maks} değeri ↑ (~% 40), yarı ömür üzerinde etkisi yok	Kümülatif hipotansif etki
Terazosin	↑ terazosinin AUC'sinde (~% 24) ve (% 25)	
Antiaritmik ajanlar		
Flekainid	Flekainidin plazma klerensi üzerinde minimum etki (<~% 10); verapamil plazma klerensi üzerinde etkisi yok	Daha fazla bilgi (bkz. Bölüm 4.4 - Antiaritmik ajanlar, beta reseptör blokerleri ve inhalasyon anestezikleri)
Amiodaron	Amiodaron plazma seviyelerinde artış	
Kinidin	Oral kinidin klirensi ↓ (~ % 35)	Hipotansiyon. Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati hastalarda pulmoner ödem oluşabilir.
Antiastringent ajanlar		
Teofilin	Oral ve sistemik klerensi ↓ ~% 20 oranında	Klerensteki azalma sigara içenlerde daha az belirgindi (~% 11)
Antikonvülsif/Antiepileptik ajanlar		



Potansiyel etkileşimler		
Eş Zamanlı ilaçlar	Verapamil veya eş zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki	Açıklama
Karbamazepin	Dirençli parsiyel epilepsili hastalarda karbamazepinin AUC değeri ↑ (~% 46)	Karbamazepin seviyelerinde artış.
	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde azalma	Bu durum, diplopi, baş ağrısı, ataksi veya baş dönmesi/vertigo gibi advers olayları tetikleyebilir.
Fenitoin	Verapamil plazma konsantrasyonları ↓	
Antidepresanlar		
İmipramin	İmipraminin AUC değeri ↑ (~% 15)	Aktif metabolit desipramin seviyeleri üzerinde etkisi yoktur.
	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
Antidiyabetikler		
Glibenklamid	Glibenklamidin c _{maks} (~% 28) ve AUC değeri ↑ (~% 26)	
	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
Metformin	Verapamil ve metforminin eşzamanlı kullanımı, metforminin etkinliğini olumsuz etkileyebilir.	
Gut önleyici ajanlar		
Kolşisin	↑ Kolşisinin AUC (~2.0 kat) ve c _{maks} (~1.3 kat) değerleri	Kolşisin dozunun azaltılması (kolşisinin verapamil hidroklorür ile birlikte kullanılması tavsiye edilmez).
Anti-enfektifler		
Klaritromisin	Verapamil seviyelerinde potansiyel ↑	
Eritromisin	Verapamil seviyelerinde potansiyel ↑	
Rifampisin	Oral verapamil uygulaması ile verapamilin AUC (~% 97), c _{maks} (~% 94) ve oral biyoyararlanım (~% 92) değerlerinde ↓	Hipotansif etki azalabilir.



Potansiyel etkileşimler		
Eş Zamanlı ilaçlar	Verapamil veya eş zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki	Açıklama
	İntravenöz verapamil uygulaması ile PC'de değişiklik yok	
Telitromisin	Verapamil seviyelerinde olası ↑	
<i>Antineoplastik ajanlar</i>		
Doksorubisin	Oral verapamil uygulaması ile doksorubisinin AUC (% 104) ve c_{maks} (% 61) değerlerinde ↑	Küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda.
	İntravenöz verapamil kullanımı ile doksorubisinin PC'sinde anlamlı bir değişiklik yok	İleri evre tümörü olan hastalarda.
<i>Azol fungistatikleri</i>		
Klotrimazol	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
Ketokonazol	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
İtrakonazol	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde azalma	
<i>Barbitüratlar</i>		
Fenobarbital	Oral verapamil klerensi ↑ (~ 5 kat)	
<i>Benzodiazepinler ve diğer anksiyolitikler</i>		
Buspiron	Buspironun AUC ve c_{maks} değerleri ↑ (~ 3,4 kat)	
	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
Midazolam	Midazolamın AUC (~ 3 kat) ve c_{maks} (~ 2 kat) değerleri ↑	
	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
<i>Beta-blokerler</i>		
Metoprolol	Anjina pectoris hastalarında metoprololün AUC (% 32,5) ve c_{maks} (% 41) değerinde ↑	Bkz. Bölüm 4.4.
	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	



Potansiyel etkileşimler		
Eş Zamanlı ilaçlar	Verapamil veya eş zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki	Açıklama
Propranolol	Anjina pektoris hastalarında propranolol AUC (~% 65) ve c_{maks} (~% 94) değerinde ↑ Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde azalma	
Kardiyak glikozidler		
Digitoksin	↓ Digitoksin toplam klerensinde (~% 27) ve ekstrarenal klerenste (~% 29)	
Digoksin	Sağlıklı olgularda: digoksin c_{maks} değerinde ↑ (~% 44), digoksin $c_{12\text{ saat}}$ değerinde ↑ (~% 53), digoksin c_{ss} değerinde ↑ (~% 44) ve digoksinin AUC değerinde ↑ (~% 50)	Digoksin dozunda azalma (ayrıca bkz. bölüm 4.4.)
H2 reseptör antagonistleri		
Simetidin	R- ve S-verapamil klerensinde karşılık gelen ↓ ile birlikte R- (~% 25) ve S-verapamil (~% 40) AUC değeri	Simetidin, intravenöz verapamil uygulanmasından sonra verapamil klerensini azaltır.
İmmünolojik ajanlar/İmmünosupresanlar		
Siklosporin	Siklosporin AUC, c_{ss} , c_{maks} değerlerinde ↑ (~% 45)	
Everolimus	Everolimus-AUC değeri ↑ (~3,5 kat), c_{maks} değeri ↑ (~2,3 kat), verapamil: $c_{en\text{ düşük}}$ değeri ↑ (~ 2,3 kat)	Everolimus için konsantrasyon tayini ve doz ayarlaması gerekebilir.
Sirolimus	Sirolimus-AUC değerinde ↑ (~ 2,2 kat); S-verapamil-AUC değerinde ↑ (~ 1,5 kat)	Sirolimus için konsantrasyon tayini ve doz ayarlaması gerekebilir.
Takrolimus	Takrolimus seviyelerinde olası ↑	
Lipid düşürücü ajanlar/HMG-CoA redüktaz inhibitörleri		
Atorvastatin	Atorvastatin seviyelerinde olası ↑ Verapamilin AUC değeri ↑ (~% 43)	Daha fazla bilgi için aşağıya bakın.



Potansiyel etkileşimler		
Eş Zamanlı ilaçlar	Verapamil veya eş zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki	Açıklama
Lovastatin	Lovastatin seviyelerinde olası ↑ Verapamilin AUC (~% 63) ve c _{maks} (~% 32) değerlerinde ↑	
Simvastatin	Simvastatin AUC (~ 2,6 kat) ve c _{maks} (~ 4,6 kat) değerlerinde ↑	
Serotonin reseptör agonistleri		
Almotriptan	Almotriptanın AUC (~% 20) ve c _{maks} (~% 24) değerlerinde ↑	
	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
Antikoagülanlar		
Diğer direkt oral antikoagülanlar (DOACs)	Direkt oral antikoagülanların P-gp substratı olarak artmış emilimi ve gerekirse CYP 3A4 tarafından parçalanana direkt oral antikoagülanların eliminasyonunun azalması, sistemik biyoyararlanımının artmasıyla sonuçlanır.	Bazı veriler, özellikle risk faktörleri olan hastalarda kanama riskinin artabileceğini düşündürmektedir. Direkt antikoagülanların dozu, gerekirse verapamil ile birlikte uygulandığında azaltılmalıdır (direkt antikoagülan kullanma talimatındaki ve KÜB'deki dozlama talimatlarına bakın).
Ürikozürük ajanlar		
Sülfinpirazon	Verapamilin oral klerensi ↑ (~ 3 kat), biyoyararlanımı ↓ (~% 60)	Hipotansif etki azalabilir.
	İntravenöz verapamil kullanımı ile PC'de değişiklik yok	
Diğer kardiyak tedaviler		
İvabradin	Verapamilin ivabradin üzerindeki ilave kalp atım hızını azaltıcı etkisi nedeniyle ivabradin ile eş zamanlı kullanım kontrendikedir.	Bölüm 4.3'e bakın
Diğer		



Potansiyel etkileşimler		
Eş Zamanlı ilaçlar	Verapamil veya eş zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki	Açıklama
Greyfurt suyu	↑ R- (~% 49) veya S-verapamilin (~%37) AUC değerinde ↑ R- (~% 75) veya S-verapamilin (~% 51) c_{maks} değerinde	Eliminasyon yarı ömrü ve renal klerens etkilenmez. İsoptin alırken greyfurt içeren yiyecek ve içeceklerden kaçınılmalıdır.
Sarı Kantaron	↓ Karşılık gelen c_{maks} değerinde bir azalma ile birlikte R- (~% 78) ya da S-verapamilin (~% 80) AUC değerinde	

Diğer etkileşimler ve ek bilgiler

HIV antiviral ilaçlar

Verapamil plazma konsantrasyonları, ritonavir gibi bazı HIV antiviral ilaçların inhibe etme potansiyeli nedeniyle artabilir. Bu nedenle dikkatli kullanılmalı ve gerekirse verapamil dozu azaltılmalıdır.

Benzer şekilde, verapamil degradasyonu etkileyerek bu tıbbi ürünlerin plazma seviyelerini artırabilir.

Lityum

Lityum ile eş zamanlı uygulamayı takiben lityumun etkilerine karşı artmış hassasiyet (nörotoksisite) bildirilmiştir; tedavi sırasında lityum seviyeleri değişmemiş veya artmamıştır. Bununla birlikte, verapamil uygulaması uzun süreli oral lityum tedavisi alan hastalarda serum lityum seviyelerinde bir azalmaya da yol açmıştır. Her iki etkin maddeyi de alan hastalar bu nedenle yakından izlenmelidir.

Kas gevşeticiler

Hem klinik hem de deneysel hayvan verileri, verapamilin kas gevşeticilerin (hem kürar hem de depolarizasyon oluşturan) etkilerini güçlendirebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, her ikisi de aynı anda uygulanıyorsa, verapamil dozunun ve/veya kas gevşetici dozunun azaltılması gerekli olabilir.

Asetilsalisilik asit

Artmış kanama eğilimi.

Diğer direkt oral antikoagülanlar (DOAC'lar)

Verapamil gibi hem CYP3A4 hem de P-gp inhibitörleri olanlar DOAC plazma konsantrasyonlarını klinik olarak anlamlı ölçüde artırabilir. Bazı veriler, özellikle risk faktörleri bulunan hastalarda kanama riskinde potansiyel bir artış olduğunu göstermektedir. Gerekirse, verapamilin eş zamanlı uygulanması sırasında DOAC dozu azaltılmalıdır (DOAC kullanma talimatındaki/KÜB'deki dozlama talimatlarına bakın).



Etanol (Alkol)

Gecikmiş etanol degradasyonu ve artmış etanol plazma seviyeleri, böylece alkolün etkisini güçlendirir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler)

Verapamil alan hastalarda, HMG-CoA redüktaz inhibitörü tedavisi (ör. simvastatin, atorvastatin veya lovastatin) mümkün olan en düşük dozda başlatılmalı ve titre edilmelidir. Mevcut HMG-CoA redüktaz inhibitör tedavisine (ör. simvastatin, atorvastatin veya lovastatin) verapamil eklenirse, serum kolesterol seviyesine karşı geri titrasyon ile statin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Daha yüksek dozlarda verapamil ve simvastatinin birlikte uygulanmasını takiben miyopati/rabdomiyoliz riski artar. Simvastatin dozu buna göre ayarlanmalıdır (üreticinin üretim bilgilerine bakın; ayrıca bkz. bölüm 4.4).

Fluvastatin, pravastatin ve rosuvastatin, sitokrom P450 izoenzim 3A4 yoluyla metabolize edilmez. Verapamil ile etkileşim daha az olasıdır.

Plazma Proteinine bağlanması yüksek tıbbi ürünler

Verapamilin plazma proteinlerine afinitesi yüksek olduğundan, yüksek plazma protein bağlanması olan diğer tıbbi ürünleri alan hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

Antihipertansifler, diüretikler, vazodilatörler:

Kan basıncını aşırı düşürme riski ile hipotansif etkinin güçlendirilmesi.

Antiaritmik ajanlar (ör. flekainid, disopiramid), beta blokerler (ör. metoprolol, propranolol), inhalasyon anestezikleri:

Kardiyovasküler etkilerin karşılıklı güçlenmesi (şiddetli AV blok, kalp hızında ciddi düşüş, kalp yetmezliğinin başlaması, şiddetlenmiş hipotansiyon).

İntravenöz beta reseptör blokerleri, intravenöz verapamil alan hastalara eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır (yoğun bakım ilacı hariç; ayrıca bkz. bölüm 4.3). Anti-adrenerjik maddelerin birlikte uygulanması aşırı hipotansiyona neden olabilir. Eş zamanlı intravenöz beta bloker veya disopiramid uygulanması, özellikle kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda (ör. şiddetli kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği veya yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü), her iki madde sınıfı da miyokardiyal kontraktileiteyi ve AV iletimini baskıladığından, advers olay riskini artırmıştır (ayrıca bkz. bölüm 4.8).

İnhalasyon anestezikleri

İnhalasyon anestezikleri ve verapamil gibi kalsiyum antagonistleri birlikte uygulandığında, aşırı kardiyovasküler depresyondan kaçınmak için her ikisi de dikkatlice titre edilmelidir.

Verapamilin metformin ile eş zamanlı kullanımı, metformin etkinliğini azaltabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Veri bulunmamaktadır.



Gebelik

Verapamil plasentaya geçer. Gebelik sırasında intravenöz verapamil kullanımına ilişkin deneyim yetersizdir. İntravenöz uygulama, hipotansiyon riski ile ilişkilidir ve dolayısıyla fetal hipoksi riski ile birlikte azalmış uteroplental perfüzyon ile ilişkilidir. Bununla birlikte, oral verapamil ile tedavi edilen sınırlı sayıda hamile kadına ilişkin verilerde teratojenik etkilere dair hiçbir kanıt vurgulanmamıştır. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gebelikte intravenöz verapamil uygulaması kontrendikedir.

Laktasyon

Verapamilin intravenöz uygulaması, etkin madde anne sütüne geçtiği için emzirme sırasında kontrendikedir. İzole vakalarda hiperprolaktinemiye ve galaktoreye neden olabileceğini gösteren kanıtlar vardır. Emzirme döneminde bu ilaç kesinlikle endike ise emzirmeye son verilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Verapamil tedavisi düzenli tıbbi gözetim gerektirir. Bireysel tepkilerdeki çeşitlilik göz önüne alındığında, tepki verme yeteneği o kadar değiştirilebilir ki, araç kullanma, makine kullanma veya tehlikeli koşullar altında çalışma olumsuz etkilenir. Bu durum özellikle tedavinin başında, doz yükseltirse veya preparat değiştirilirse ve alkolle birlikte kullanımda geçerlidir. Kandaki alkol seviyeleri yükselebilir ve alkol atılımı yavaşlayabilir, böylece alkolün etkileri potansiyel olarak artabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, klinik çalışmalarda, pazarlama sonrası gözetimde veya faz IV klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Her bir sistem organ sınıfında advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklığa göre sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $\leq 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$, $\leq 1/1,000$), çok seyrek ($\leq 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

En sık bildirilen istenmeyen etkiler baş ağrısı, baş dönmesi veya sersemlik, gastrointestinal bozukluklar (mide bulantısı, kabızlık, abdominal rahatsızlık) yanı sıra bradikardi, taşikardi, çarpıntı, hipotansiyon, yüz kızarması, periferik ödem ve yorgunluktur.

Verapamil ile yapılan klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözlemlerden bildirilen istenmeyen etkiler

MedDRA sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları					Hipersensitivite
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi veya sersemlik, baş ağrısı, nöropati		Parestezi, Titreme		Ekstrapiramidal semptomlar, paralizisi (tetraparezi) ¹ , nöbetler
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Azalmış glukoz toleransı			Hiperkalemi
Psikiyatrik hastalıklar	Sinirlilik		Uyku hali		
Kulak ve iç kulak			Tinnitus		Vertigo



MedDRA sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
hastalıkları					
Kardiyak hastalıklar	Bradikardi, kalp yetmezliğinin başlaması veya önceden var olan kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, aşırı kan basıncı düşüşü ve/veya ortostatik düzensizlik	Çarpıntı, taşikardi			AV blok (I., II. veya III. Derece), kalp yetmezliği, sinüs arresti, sinüs bradikardisi, asistol
Vasküler hastalıklar	Yüz kızarması, hipotansiyon				
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar					Bronkospazm, dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Kabızlık, bulantı	Karın ağrısı	Kusma		Karında rahatsızlık, dışıti hiperplazisi, ileus
Hepatobiliyer hastalıklar		Karaciğere özgü enzimlerde geri dönüşümlü artışla birlikte muhtemelen alerjiye bağlı hepatit.			
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Eritromelalji		Hiperhidroz	Fotodermatit	Anjiyoödem, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, alopesi, kaşıntı, pruritus, purpura, makulopapüler ekzantem, ürtiker
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları				<i>Myasthenia gravis</i> , Lambert- Eaton sendromu ve progresif Duchenne kas distrofinin şiddetlenmesi	Artralji, kas zayıflığı , miyalji



MedDRA sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları					Böbrek yetmezliği
Üreme sistemi ve meme hastalıkları					Eretil disfonksiyon, galaktore, jinekomasti
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Periferik ödem	Yorgunluk			
Araştırmalar					Yükseltilmiş kan prolaktin değerleri

¹Verapamil ve kolşisinin eş zamanlı uygulamasına ilişkin paralizi (tetraparezi) hakkında pazarlama sonrası tek bir rapor vardır. Bu durum, verapamil tarafından CYP3A4 ve P-gp'nin inhibisyonunu takiben kolşisinin kan-beyin bariyerinden geçişinden kaynaklanmış olabilir (ayrıca bkz. bölüm 4.5).

Not

Kalp pili takılan hastalarda, verapamil tedavisi sırasında uyarım ve algılama eşiğinde bir artış göz ardı edilemez.

Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda, ör. şiddetli kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği veya yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü, intravenöz beta blokerlerin veya disopiramidin intravenöz verapamil ile birlikte uygulanması, her iki madde sınıfının da kardiyodepresif etkisi olması nedeniyle ciddi yan etki riskini artırmıştır (bkz. bölüm 4.5).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı belirtileri:

Verapamil zehirlenmesini takiben intoksikasyon semptomları, alınan miktara, detoksifikasyon önlemlerinin uygulandığı zamana ve miyokardın kasılma işlevselliğine (yaşa bağlı) bağlı olarak ilerler.

Şiddetli zehirlenme ile aşağıdaki belirtiler gözlenmiştir:

Potansiyel olarak kardiyovasküler şok ve kardiyak arrest ile sonuçlanan ciddi hipotansiyon, kalp yetmezliği, bradikardi veya taşikardi aritmi (ör. AV disosiasyon ve şiddetli AV blok ile bileşke ritmi).

Koma ile sonuçlanan bilinç bulanıklığı, hiperglisemi, hipokalemi, metabolik asidoz, hipoksi, akut solunum sendromu, pulmoner ödem ile kardiyojenik şok, bozulmuş böbrek fonksiyonu ve konvülsiyonlar. Ara sıra ölümler rapor edilmiştir.



Verapamil doz aşımının diğer klinik belirtileri ile birlikte akut solunum sıkıntısı sendromu eklenmelidir.

Doz aşımı durumunda terapötik önlemler:

Öncelikli tedavi, detoksifikasyon ve stabil kardiyovasküler koşulların restorasyonundan oluşur.

Verapamil diyalize edilemediğinden, hemodiyaliz önerilmez, ancak hemofiltrasyon ve muhtemelen plazmaferez (kalsiyum kanal blokerlerinin yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanması) önerilir.

Ekstratorasik kalp masajı, ventilasyon, defibrilasyon ve kalp pili tedavisi gibi standart yoğun bakım resüsitasyon önlemleri.

Spesifik önlemler:

Kardiyodepresif etkilerin, hipotansiyon ve bradikardinin ortadan kaldırılması.

Bradikardi aritmi semptomatik olarak atropin ve/veya beta sempatomimetik ajanlarla (izoprenalin, orsiprenalin) tedavi edilir; Hayatı tehdit eden bradikardi aritmi durumunda geçici kalp pili tedavisi gereklidir. Asistol, beta adrenerejik stimülasyon (izoprenalin) dahil olmak üzere standart yöntemlerle tedavi edilmelidir.

Kalsiyum spesifik bir antidot olarak kullanılabilir, ör. 10 ila 20 ml %10 intravenöz kalsiyum glukonat çözeltisi (2,25 ila 4,5 mmol), gerekirse tekrarlanır veya sürekli damla infüzyon (ör. 5 mmol/saat) olarak uygulanır.

Kardiyojenik şok ve arteriyel vazodilatasyonun bir sonucu olarak hipotansiyon, dopamin (25 mcg/kg vücut ağırlığı/dak.ya kadar), dobutamin (15 µg/kg vücut ağırlığı/dak.ya kadar), epinefrin veya norepinefrin ile tedavi edilir. Bu tıbbi ürünlerin dozajı, yalnızca elde edilen etkiye göre belirlenir. Serum kalsiyumu yüksek-normal ila hafif yüksek seviyelerde tutulmalıdır. Arteriyel vazodilatasyon nedeniyle erken aşamalarda ek sıvı replasman tedavisi (Ringer veya sodyum klorür çözeltisi) uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Fenilalkilamin türevi, doğrudan kardiyak etkili seçici kalsiyum kanal blokörleri

ATC kodu: C08DA01

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

Verapamil, kalsiyum antagonistleri grubuna aittir. Bu maddeler, kas hücresi zarlarından kalsiyum akışını inhibe ederler.

Verapamil ayrıca, özellikle damarlar ve gastrointestinal sistem bölgesinde, düz kas üzerinde bir kalsiyum antagonisti olarak görev yapar. Düz kas üzerindeki etki vazodilatasyonda kendini gösterir. Kalsiyum antagonisti olarak miyokard üzerinde de belirgin bir etkiye sahiptir. AV düğümleri üzerindeki etki, uzamış iletim süresi ile ifade edilir. Bu durum, çalışan miyokardda olumsuz bir inotropik etkiye neden olabilir.

İnsanlarda vazodilatasyonun bir sonucu olarak, toplam periferik dirençte azalma gözlenir. Kalp debisinde önemli bir artış söz konusu değildir. Sonuç olarak kan basıncı düşer.



5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Verapamil hidroklorür eşit oranda R enantiomeri ve S enantiomeri içeren rasemik bir karışımdır. Verapamil yaygın biçimde metabolize olur. Norverapamil idrarda saptanan 12 metabolitten biri olup verapamilin farmakolojik aktivitesinin %10-20'sine sahiptir ve atılan ilacın %6'sını oluşturur. Norverapamil ve verapamilin kararlı durum plazma konsantrasyonları benzerdir.

Emilim

Günde tek doz çoklu uygulamada kararlı duruma 3-4 gün sonra ulaşılır.

Dağılım

Verapamil tüm vücut dokularına yaygın biçimde dağılır, sağlıklı kişilerde dağılım hacmi 1,8–6,8 l/kg'dır. Verapamil plazma proteinlerine yaklaşık %90 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Verapamil yaygın biçimde metabolize olur. *In vitro* metabolik çalışmalar verapamilin sitokrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C18 enzimleri ile metabolize olduğunu göstermiştir. Sağlıklı erkeklerde oral uygulanan verapamil hidroklorür karaciğerde yaygın biçimde metabolize olur. On iki metabolit tanımlanmıştır, ancak çoğunlukla yalnızca eser miktardadır. Majör metabolitler çeşitli N ve O-dealkilli ürünlerdir. Bu metabolitlerden yalnızca norverapamilin köpeklerle yürütülen çalışmada saptandığı gibi, önemli farmakolojik etkisi (ana ilacın etkisinin yaklaşık %20'si) gözlenmiştir.

Eliminasyon

İntravenöz infüzyondan sonra, verapamil bi-eksponansiyel olarak elimine edilir; hızlı bir erken dağılım fazı (yarılanma ömrü dört dakika civarında) ve arkasından daha yavaş bir terminal eliminasyon fazı (yarılanma ömrü iki ile beş saat).

Oral verapamilin eliminasyon yarılanma ömrü doz sonrası üç ile yedi saattir.

Uygulanan dozun yaklaşık %50'si 24 saat içinde ve %70'i beş gün içinde böbreklerden atılır. Dışkı ile %16 kadarı atılır. Etkin maddenin yaklaşık %3 ila 4'ü değişmeden böbrekler yoluyla atılır. Toplam klerens yaklaşık olarak hepatik kan akışı ile eşittir, yaklaşık 1 l/sa/kg (aralık: 0,7 ila 1,3 l/sa/kg).

Klerens açısından bireyler arası önemli farklar belirgindir.

Özel popülasyonlar

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik ile ilişkili sınırlı bilgi bulunmaktadır. İntravenöz doz ardından verapamilin ortalama yarı ömrü 9.17 saat ve ortalama klerens 30 l/saattir (70 kg bir yetişkinde yaklaşık 70 l/saat). Oral uygulamadan sonra kararlı durum plazma konsantrasyonları, çocuklarda yetişkinlere göre daha düşük görünmektedir.

Geriatrik popülasyon

Yaş hipertansif hastalarda verapamil farmakokinetiğini etkileyebilir. Yaşlılarda eliminasyon yarı ömrü uzayabilir. Verapamilin antihipertansif etkisi yaş ile ilişkili bulunmamıştır.



Böbrek yetmezliği

Son evre böbrek hastalığı olan hastalarla sağlıklı böbrekleri olan kişilerin karşılaştırma çalışmalarında gösterildiği gibi böbrek fonksiyonları bozukluğu verapamil farmakokinetiğini etkilemez. Verapamil ve norverapamil hemodiyaliz ile önemli ölçüde uzaklaştırılmaz.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda verapamilin yarı ömrü uzar. Bunun nedeni, ağızdan uygulanan maddenin klerensinin azalması ve artmış dağılım hacmidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Mevcut standartlara uygun olarak gerçekleştirilmemiş embriyonik toksisite çalışmaları, test edilen en yüksek dozlarda sıçan ve tavşanlarda teratojen etkiler ortaya koymamıştır (sırasıyla 360 mg/m² ve 180 mg/m²). Maternal toksisite (azalmış yem alımı ve vücut ağırlığı artması) ve artmış embriyo ölümü ve büyüme geriliği ile kendini gösteren embriyo toksisitesi insan terapötik doz aralığında 300 mg/m²'ye eşdeğer en yüksek doz verilmesinden sonra sıçanlarda rapor edilmiştir. Tavşanlarda test edilen en yüksek doz, insan terapötik dozunun çok altında olduğundan, çalışmanın anlamı belirsizdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

İSOPTİN IV, alkali çözeltiler ile geçimli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

2 ml'lik renksiz, I. hidrolitik sınıf huni ampul.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve özel önlemler

Bölüm 4.2'ye bakınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.
Saray Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2,
Kelif Plaza, 34768 Ümraniye –İstanbul



8. RUHSAT NUMARASI

198/61

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 07.12.2001

Son yenileme tarihi: ---

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

