

## 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 pekrosisin 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 kesin olarak endike ise ve başka alternatif yoksa. 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.

Verapamil hidroklorür, böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir şekilde ve yakın takip altında kullanılmalıdır.

#### **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).

#### **Geriyatrik 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,
- Belirgin kardiyak iletim bozuklukları [İkinci veya üçüncü derece SA ya da AV blok (çalışan bir ventriküler kalp pili olan hastalar dışında)],
- 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 kama (wedge) basıncı ile birlikte olan kalp yetmezliği (verapamille yanıt veren supraventriküler taşikardiye sekonder olmadıkça)
- Atriyal fibrilasyon/flutter ve eşlik eden aksesuar yolakların varlığı (ör. WPW veya Lown-Ganong-Levine sendromu). Bu hastalarda verapamil tedavisi, ventriküler fibrilasyon dahil olmak üzere ventriküler taşikardi riskini artırmaktadır.
- İvabradin ile birlikte kullanım (Bkz. Bölüm 4.5).
- Hamilelik ve laktasyon (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 enfarktüsü*

Verapamil, yalnızca komplikasyonlu akut miyokard enfarktüsü durumunda (bradikardi, hipotansiyon, sol ventriküler 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).

#### *Antiaritmikler, beta blokerler ve inhalasyon anesteziikleri*

Antiaritmikler (ör. flekainid, disopiramid), beta reseptör blokerleri (ör. metoprolol, propranolol) ve inhalasyon anesteziikleri 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, tedavi başlamadan önce kompanse edilmelidir. Tedavi sırasında uygun tedavi de uygulanmalıdır.

### ***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 kas distrofi) teşhisi konmuş hastalara verapamil reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

### ***Hipotansiyon***

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

### **Diğer Bilgiler**

#### ***Özel hasta grupları***

#### ***Böbrek fonksiyon bozukluğu***

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 fonksiyon bozukluğu***

Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanın (ayrıca bölüm 4.2'deki karaciğer fonksiyon bozukluğu 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. İntravenöz uygulama, kesinlikle belirtildiği şekilde ve dikkatli bir izleme 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. Verapamilin CYP3A4 ve P-glikoprotein (P-gp) inhibitörü olduğu gösterilmiştir. 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 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:

<b>Potansiyel etkileşimler</b>		
<b>Eş Zamanlı ilaçlar</b>	<b>Verapamil veya eş zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki</b>	<b>Açıklama</b>
<b><i>Alfa blokerleri</i></b>		
Prazosin	Prazosinin $c_{maks}$ değeri ↑ (~%40), yarı ömür üzerinde etkisi yok	İlave antihipertansif etki
Terazosin	↑ terazosinin AUC'sinde (~%24) ve (%25)	
<b><i>Antiaritmikler</i></b>		
Flekainid	Flekainidin plazma klerensi üzerinde minimum etki (<~%10); verapamil plazma klerensi üzerinde etkisi yok	Daha fazla bilgi (bkz. Bölüm 4.4 - Antiaritmikler, beta reseptör blokerleri ve inhalasyon anesteziikleri)
Amiodaron	Amiodaron plazma seviyelerinde artış	
Kinidin	Oral kinidin klirensi ↓ (~ %35)	Hipotansiyon.  Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati hastalarda pulmoner ödem oluşabilir.
<b><i>Antiaştmatikler</i></b>		
Teofilin	Oral ve sistemik klerensi ↓ ~%20 oranında	Klerensteki azalma sigara içenlerde daha az belirgindi (~%11)
<b><i>Antikonvülsifler/Antiepileptikler</i></b>		
Karbamazepin	Dirençli parsiyel epilepsili hastalarda karbamazepinin AUC değeri ↑ (~%46)	Karbamazepin seviyelerinde artış.

<b>Potansiyel etkileşimler</b>		
<b>Eş Zamanlı ilaçlar</b>	<b>Verapamil veya eş zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki</b>	<b>Açıklama</b>
	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde azalma	Bu durum, diplopi, baş ağrısı, ataksi veya baş dönmesi/vertigo gibi advers olayları tetikleyebilir.
Fenitoin	Verapamil plazma konsantrasyonları ↓	
<b><i>Antidepresanlar</i></b>		
İmipramin	İmipraminin AUC değeri ↑ (~%15) Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	Aktif metabolit desipramin seviyeleri üzerinde etkisi yoktur.
<b><i>Antidiyabetikler</i></b>		
Glibenklamid	Glibenklamidin $c_{maks}$ (~%28) ve AUC değeri ↑ (~%26) Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
<b><i>Gut tedavileri</i></b>		
Kolşisin	↑ Kolşisinin AUC (~2.0 kat) ve $c_{maks}$ (~1.3 kat) değerleri	Kolşisin dozunun azaltılması (kolşisinin verapamil hidroklorür ile birlikte kullanılması tavsiye edilmez).
<b><i>Anti-enfektifler</i></b>		
Klaritromisin	Verapamil seviyelerinde potansiyel ↑	
Eritromisin	Verapamil seviyelerinde potansiyel ↑	
Rifampisin	Oral verapamil uygulaması ile verapamilin AUC (~%97), $c_{maks}$ (~%94) ve oral biyoyararlanım (~%92) değerlerinde ↓ İntravenöz verapamil uygulaması ile PC'de değişiklik yok	Anti-hipertansif etkide potansiyel azalma.
Telitromisin	Verapamil seviyelerinde olası ↑	
<b><i>Antineoplastikler</i></b>		

<b>Potansiyel etkileşimler</b>		
<b>Eş Zamanlı ilaçlar</b>	<b>Verapamil veya eş zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki</b>	<b>Açıklama</b>
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.
<b><i>Azol fungistatikleri</i></b>		
Klotrimazol	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
Ketokonazol	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
İtrakonazol	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
<b><i>Barbitüratlar</i></b>		
Fenobarbital	Oral verapamil klerensi ↑ (~ 5 kat)	
<b><i>Benzodiazepinler ve diğer anksiyolitikler</i></b>		
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	
<b><i>Beta-blokerler</i></b>		
Metoprolol	Anjina pektoris hastalarında metoprololün AUC (~%32,5) ve $c_{maks}$ (~%41) değerinde ↑	Bkz. Bölüm 4.4.
	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
Propranolol	Anjina pektoris hastalarında propranololün AUC (~%65) ve $c_{maks}$ (~%94) değerinde ↑	
	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
<b><i>Kardiyak glikozidler</i></b>		

<b>Potansiyel etkileşimler</b>		
<b>Eş Zamanlı ilaçlar</b>	<b>Verapamil veya eş zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki</b>	<b>Açıklama</b>
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.)
<b><i>H2 reseptör antagonistleri</i></b>		
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.
<b><i>İmmünolojik ajanlar/İmmünoşupresanlar</i></b>		
Siklosporin	Siklosporin AUC, $c_{SS}$ , $c_{maks}$ değerlerinde ↑ (~%45)	
Everolimus	Everolimus-AUC değeri ↑ (~3,5 kat), $c_{maks}$ değeri ↑ (~2,3 kat), verapamil: $c_{en\ düşük}$ değeri ↑ (~ 2,3 kat)	Gerekli everolimus konsantrasyonunun potansiyel tespiti ve doz ayarlaması.
Sirolimus	Sirolimus-AUC değerinde ↑ (~ 2,2 kat); S-verapamil-AUC değerinde ↑ (~ 1,5 kat)	Gerekli sirolimus konsantrasyonunun potansiyel tespiti ve doz ayarlaması.
Takrolimus	Takrolimus seviyelerinde olası ↑	
<b><i>Lipid düşürücü/HMG-CoA redüktaz inhibitörleri</i></b>		
Atorvastatin	Atorvastatin seviyelerinde olası ↑ Verapamilin AUC değeri ↑ (~%43)	Daha fazla bilgi için aşağıya bakın.
Lovastatin	Lovastatin seviyelerinde olası ↑ Verapamilin AUC (~%63) ve $c_{maks}$ (~%32) değerlerinde ↑	



<b>Potansiyel etkileşimler</b>		
<b>Eş Zamanlı ilaçlar</b>	<b>Verapamil veya eş zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki</b>	<b>Açıklama</b>
Simvastatin	Simvastatin AUC (~ 2,6 kat) ve $c_{maks}$ (~ 4,6 kat) değerlerinde ↑	
<b>Serotonin reseptör agonistleri</b>		
Almotriptan	Almotriptanın AUC (~%20) ve $c_{maks}$ (~%24) değerlerinde ↑	
	Verapamil hidroklorür plazma seviyelerinde artış	
<b>Antikoagülanlar</b>		
Diğer direkt oral antikoagülanlar	Direkt oral antikoagülanların P-gp substratı olarak artmış emilimi ve gerekirse CYP 3A4 tarafından parçalanan 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).
<b>Ürikozürük ajanlar</b>		
Sülfınpirazon	Verapamilin oral klerensi ↑ (~ 3 kat), biyoyararlanımı ↓ (~% 60)	Antihipertansif etkide potansiyel azalma
	İntravenöz verapamil kullanımı ile PC'de değişiklik yok	
<b>Diğer kardiyak tedaviler</b>		
İvabradin	Verapamilin ivabradin üzerindeki ilave kalp atım hızını azaltıcı etkisi nedeniyle ivabradin ile eş zamanlı kullanım kontrendikedir.	Bölüm 4.3'e bakın
<b>Diğer</b>		
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.

<b>Potansiyel etkileşimler</b>		
<b>Eş Zamanlı ilaçlar</b>	<b>Verapamil veya eş zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki</b>	<b>Açıklama</b>
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 artmıştır. 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 gevşeticisi 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 konsantrasyonuna 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.

### ***Proteine bağlanması yüksek tıbbi ürünler***

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

### ***Antihipertansifler, diüretikler, vazodilatörler:***

Aşırı hipotansiyon riski ile antihipertansif etkinin güçlendirilmesi.

### ***Antiaritmikler (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 ajanların 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 kontraktileti ve AV iletimini baskıladığından, advers olay riskini artırmıştır (ayrıca bkz. bölüm 4.8).

### ***İnhalasyon anestezikleri***

İnhalasyon anestezikleri ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri 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 C'dir.**

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

Veri bulunmamaktadır.

### **Gebelik**

Verapamil plasentayı geçebilir. Gebelik sırasında intravenöz verapamil kullanımına ilişkin deneyim yetersizdir. İntravenöz uygulama, hipotansiyon riski ile ilişkilidir ve dolayısıyla fetal

hipoksi riski ile birlikte azalmış uteroplasental perfüzyon ile ilişkilidir. Sınırlı sayıda ağızdan tedavi gören gebe kadına ait veriler herhangi bir teratojenik etki göstermemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin altını çizmiştir (bkz. bölüm 5.3). Gebelikte intravenöz verapamil uygulaması kontrendikedir.

## Laktasyon

Verapamilin intravenöz uygulaması, etkin madde anne sütüne geçtiği için gebelik 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 sırasında hastalar düzenli olarak izlenmelidir. Bireysel tepkilerdeki çeşitlilik göz önüne alındığında, tepki verme yeteneği o kadar değiştirilebilir ki, araç kullanma, makine kullanma veya güvenli bir yere basmadan çalışma yeteneği olumsuz etkilenir. Bu durum özellikle tedavinin başında, doz yükseltilirse 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

Klinik çalışmalarda gözlenen advers olaylar aşağıdaki tabloda verilmiştir. 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, periferal 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, paralizi (tetraparezi) <sup>1</sup> , kramplar
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Azalmış glukoz toleransı			Hiperkalemi
Psikiyatrik hastalıklar	Anksiyete		Uyku hali		
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Tinnitus		Vertigo
Kardiyak hastalıklar	Bradikardi,	Çarpıntı,			AV blok (I., II.

MedDRA sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
	kalp yetmezliğinin başlaması veya önceden var olan kalp yetmezliğinin şiddetlenmesi, aşırı kan basıncı düşüşü ve/veya ortostatik regülasyon bozuklukları	taşikardi			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, dişeti hiperplazisi, ileus
Hepatobilyer 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
Böbrek ve idrar yolu					Böbrek yetmezliği

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

<sup>1</sup>Verapamil 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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).

Komaya ilerleyen bilinç bulanıklığı, hiperglisemi, hipokalemi, metabolik asidoz, hipoksi, 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:***

Detoksifikasyon ve stabil kardiyovasküler koşulların restorasyonu ön koşuldur.

Terapötik önlemler, alınma zamanı ve yönteminin yanı sıra intoksikasyon semptomlarının doğası ve ciddiyetine bağlıdır.

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/veya 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 adrenerjik stimülasyon (izoprenalin) dahil olmak üzere standart yöntemlerle tedavi edilmelidir.

Kalsiyum spesifik bir antidottur, 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 kanal blokerleri grubuna aittir. Bu maddeler, kas hücresi zarlarından kalsiyum akışını inhibe ederler.

Verapamil ayrıca, özellikle damarlar ve gastrointestinal sistem bölgesinde, düz kas üzerinde bir kalsiyum kanal blokeri olarak görev yapar. Düz kas üzerindeki etki vazodilatasyonda kendini gösterir. Kalsiyum kanal blokeri olarak miyokard üzerinde de belirgin bir etkiye sahiptir. AV düğümleri üzerindeki etki, uzamış iletim süresi ile ifade edilir. Bu durum, çalışan miyokarda 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 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 ve çoğu eser miktarda olmak üzere 12 metabolit saptanmıştır. 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-ekponansiyel 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 ila 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.



### **Geriyatrik 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 güvenlilik verileri**

Mevcut standartlara uygun olarak gerçekleştirilmemiş embriyonik toksisite çalışmaları, test edilen en yüksek dozlarda sıçan ve tavşanlarda teratojen etkiler ortaya koymamıştır (sırasıyla 360 mg/m<sup>2</sup> ve 180 mg/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>'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**