

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verpamil 2,5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää verapamiilihydrokloridia 2,5 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Instabiilin *angina pectoriksen* hoito
- Supraventrikulaaristen takyarytmioiden hoito
- Hypertensiivisen kriisin hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Koska verapamiilihydrokloridin metabolia maksassa vaihtelee yksilöstä toiseen, ja puoliintumisaika pitenee toistuvan annon jälkeen, on annostus säädettävä yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan. Ennen antoa laskimoon on varmistettava, ettei liuoksessa ole epäpuhtauksia.

Aikuiset

Akuutti angina pectoris: Tavallinen aikuisten alkuannos on 5 mg (1 ampulli) hitaasti yhden minuutin kuluessa suoneen annettuna. Elektrokardiografinen ja verenpainevasteen seuranta on tarpeen. Jos hoitovaste ei ole riittävä, voidaan annos uusia 5–10 minuutin kuluttua. Ylläpitoannostus on sovitettava yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan.

Hypertensiivinen kriisi: Tavallinen aikuisten alkuannos on 5 mg (1 ampulli) hitaasti yhden minuutin kuluessa suoneen annettuna. Elektrokardiografinen ja verenpainevasteen seuranta on tarpeen. Jos hoitovaste ei ole riittävä, voidaan annos uusia 5–10 minuutin kuluttua. Ylläpitoannostus on sovitettava yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan.

Akuutit arytmiat: Tavallinen aikuisten ja nuorten alkuannos on 5 mg (1 ampulli) hitaasti yhdessä minuutissa laskimoon annettuna. Elektrokardiografinen ja verenpainevasteen seuranta on tarpeen. Jos hoitovaste ei ole riittävä, voidaan annos uusia 5–10 minuutin kuluttua. Ylläpitoannostus on sovitettava yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan.

Verpamilia voidaan antaa myös infuusiona 5–10 mg (1–2 ampullia) tunnissa 5 % glukoosiliuokseen tai fysiologiseen keittosuolaliuokseen sekoitettuna. Suonensisäisen päiväannoksen ei tulisi ylittää 100 mg (20 ampullia).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille laskimonsisäinen injektio tulee antaa hitaasti kahden minuutin kuluessa haitallisten vaikutusten minimoimiseksi.

Pediatriiset potilaat

Alle 5-vuotiaille ei suositella i.v. -verapamiilin antamista.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei yleensä vaikuta verapamiilin farmakokinetiikkaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitovastetta on kuitenkin seurattava pitkäaikaikäkäytössä. Verapamiili ei eliminoidu hemodialyysissä, peritoneaalidialyysissä tai hemofiltraatiossa – näin ollen ei tarvita ylimääräisiä annoksia dialyysipäivinä.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta vaikuttaa voimakkaasti verapamiilin farmakokinetiikkaan. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, kuten maksakirroosissa annoksen pienentämistä jopa viidesosaan normaalista saatetaan tarvita. Näidenkin potilaiden hoitovastetta on seurattava huolellisesti.

4.3 Vasta-aiheet

- Digitalisintoksikaatio
- Kompensoimaton sydämen vajaatoiminta
- Vaikea vasemman kammion vajaatoiminta (keuhkolaskimon kiilapaine yli 20 mmHg tai vasemman kammion ejektiofraktio alle 20–30 %)
- Vaikea hypotensio (systolinen paine alle 90 mmHg) tai kardiogeeninen sokki
- II–III asteen AV-katkos (ilman toimivaa tahdistinta)
- Sick sinus -oireyhtymä (ilman toimivaa tahdistinta)
- Merkittävä bradykardia
- Eteislepatus tai -värinä liittyneenä ylimääräiseen johtorataan (Wolff-Parkinson-Whiten ja Lown-Ganong-Levinen oireyhtymät)
- Leveäkompleksinen kammiotakykardia
- i.v. -verapamiilin anto on vasta-aiheista beetasalpaajia käyttäville potilaille
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Samanaikainen käyttö ivabradiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verpamil saattaa aiheuttaa oireettoman I asteen AV-katkoksen ja ohimenevää bradykardiaa, johon joskus liittyy nodaalinen korvausrytmi. Sydänsähkökäyrän PQ-välin pidentyminen on yhteydessä plasman verapamiilipitoisuuksiin, varsinkin hoidon alkuvaiheessa. Potilailla, joilla on eteislepatus/-värinä liittyneenä ylimääräiseen johtorataan (esim. Wolff-Parkinson-Whiten syndrooma), saattaa johtuminen osittain poikkeavia ratoja pitkin lisääntyä ja kehittyä kammiotakykardia.

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

Potilailla, joilla on hypertrofinen kardiomyopatia, on suurentunut haitallisten sydänvaikutusten vaara. Haitallisten sydänvaikutusten ilmaantuvuus on suurentunut myös potilailla, joilla on samanaikainen beetasalpaajalääkitys.

Lievää tai kohtalaista sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita on hoidettava varoen. Sydämen vajaatoiminnan tulee olla kompensoitu ennen verapamiilihoidon aloittamista. Verapamiilin annosta on

pienennettävä tai sen käyttö on lopetettava, jos sydämen vajaatoiminnan merkkejä ilmenee. Verapamiilia on annettava varoen potilaille, joilla on aorttastenoosi tai aorttaläpän ahtauma (näillä potilailla perifeerisen vastuksen väheneminen ei vähennä afterloadia ja cardiac output voi merkittävästi heiketä).

Vanhuksilla verapamiilin poistuma on pienentynyt ja eliminaatiopuoliintumisaika pidentynyt. Joissakin potilaissa samanaikainen verapamiilin ja alkoholin (etanolin) käyttö saattaa heikentää alkoholin poistumista elimistöstä.

Kalsiuminestäjät saattavat heikentää miehen hedelmällisyyttä, mikä tulee ottaa huomioon, jos kalsiuminestäjää käyttävässä mieheissä todetaan selittämätön lapsettomuus. Vaikutus on palautuva ja korjaantuu täysin lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava Verpamiilin käytössä vastasyntyneille ja imeväisikäisille, koska heillä verapamiili saattaa herkemmin aiheuttaa rytmihäiriöitä.

Verpamiilin annostusta tulisi vähentää potilaille, joilla on maksasairaus.

Potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, tulee seurata tarkkaan, vaikkakaan annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa. Verpamiil-hoitoa jatketaan dialyysihoidon aikana.

Verapamiili voi pahentaa neuromuskulaarista transmissiota heikentävien sairauksien kuten *myasthenia graviksen*, Lambert-Eatonin oireyhtymän sekä Duchennen lihasdystrofian oireita. Verapamiilin annostusta voidaan joutua pienentämään myös potilaille, joilla hermo-lihasjohtuminen on alentunut muun lääkityksen seurauksena (esim. lihasrelaksanttien käyttö anestesian aikana).

Verpamiil-hoidon aikana tulisi ajoittain seurata maksan toimintaa.

Laskimonsisäistä Verpamiilia tulisi ainakin hoidon alkuvaiheessa käyttää vain olosuhteissa, joissa on tarvittava elvytysvälineistö ja osaaminen. Kaikkien laskimonsisäistä Verpamiilia saavien potilaiden sydänkäyrää ja hemodynaamiikkaa tulee tarkkailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että verapamiili metaboloituu sytokromi P450-entsyymeihin kuuluvien CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C18:n avulla. Verapamiili metaboloituu pääosin CYP3A4-entsyymillä välityksellä ja on myös sen inhibiittori. Lääkeaineet jotka estävät tai indusoivat tätä entsyymiä voivat muuttaa verapamiilin metaboliaa. Toisaalta verapamiili voi vaikuttaa CYP3A4-entsyymillä välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaan. Verapamiili on myös P-glykoproteiinin substraatti ja inhibiittori.

Samanaikainen käyttö ivabradiinin kanssa on vasta-aiheista, koska verapamiili lisää ivabradiinin sykettä hidastavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Korostuneita kardiovaskulaarisia vaikutuksia (kuten AV-katkos, bradykardia, hypotensio tai sydämen vajaatoiminnan paheneminen) voi ilmetä jos verapamiilia annetaan yhdessä muiden rytmihäiriölääkkeiden kuten amiodaronin, disopyramidin, dofetilidin, flekainidin, kinidiinin tai beetasalpaajien kanssa tai verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa (muut verenpainelääkkeet, klonidiini, pratsosiini, nitraatit). Verapamiilia saaville potilaille ei tule antaa beetasalpaajia suoneen.

Verapamiili hidastaa dofetilidin ja kinidiinin metaboliaa ja se saattaa myös hidastaa amiodaronin ja disopyramidin metaboliaa. QT-ajan pitenemistä on raportoitu käytettäessä verapamiilia yhdessä dofetilidin kanssa. Hypotensiota ja keuhkoödeeman kehittymistä on raportoitu potilailta, joilla on hypertrofinen kardiomyopatia ja jotka ovat saaneet kinidiiniä ja verapamiilia samanaikaisesti.

Verapamiili hidastaa atenololin eliminaatiota munuaisissa. Verapamiilin ja metoprololin pitoisuudet ovat kohonneet käytettäessä niitä samanaikaisesti. *Angina pectoris* -potilaiden elimistössä verapamiili suurentaa plasman metoprololipitoisuutta (AUC suurenee 32,5 % ja huippupitoisuus C_{max} noin 41 %). Verapamiili hidastaa myös propranololin maksametabolialaa. *Angina pectoris* -potilaiden elimistössä verapamiili suurentaa plasman propranololipitoisuutta (AUC suurenee 65 % ja huippupitoisuus C_{max} noin 94 %). Timololisilmätippoja ja verapamiilia käyttäviä potilaita on syytä seurata haittavaikutusten varalta.

Verapamiili voi hidastaa muiden dihydropyridiinityyppisten kalsiumsalpaajien eliminaatiota (CYP3A4-inhibition kautta).

Verapamiili lisää digoksiinin biologista hyötyosuutta n. 70 % ja digoksiiniannokset on syytä puolittaa normaaleista samanaikaisesti verapamiilin kanssa käytettynä. Terveissä henkilöissä verapamiili nostaa digoksiinin huippupitoisuutta (C_{max}) noin 45–53 %, digoksiinin vakaan tilan pitoisuutta (C_{ss}) noin 42 % ja digoksiinin AUC:ta noin 52 %. Verapamiili lisää myös digitioksiinin biologista hyötyosuutta 25–35 % ja samanaikaisessa käytössä on raportoitu QT-ajan pitenemistä. Verapamiili pienentää digitioksiinin kokonaispuhdistumaa noin 27 % ja muualla kuin munuaisissa tapahtuvaa puhdistumaa 29 %.

Verapamiili nostaa pratsosiinin pitoisuuksia plasmassa. Samanaikaisella käytöllä voi olla additiivinen hypotensiivinen vaikutus. Verapamiili nostaa teratsosiinin AUC-arvoa noin 24 % ja C_{max} -arvoa noin 25 %. Samanaikaisella käytöllä voi olla additiivinen hypotensiivinen vaikutus.

Kalsiumsuolat heikentävät verapamiilin farmakologista vaikutusta.

Verapamiilin toksisuutta on ilmennyt samanaikaisessa käytössä keftriaksonin ja klindamysiinin kanssa. Klaritromysiini, telitromysiini ja erytromysiini hidastavat verapamiilin eliminaatiota ja voivat potensoida verapamiilin toksisia vaikutuksia. Rifampisiini heikentää voimakkaasti verapamiilin AUC-arvoa (noin 97 %) ja C_{max} -arvoa (noin 94 %), oraalista hyötyosuutta (noin 92 %) sekä tehoa (mutta vähemmän i.v. -verapamiilin tehoa).

Verapamiili hidastaa karbamatsepiinin eliminaatiota ja karbamatsepiinin neurotoksisia vaikutuksia on raportoitu samanaikaisessa käytössä. Verapamiili suurentaa karbamatsepiinin AUC-arvoa noin 46 %, kun kyseessä ovat hoitoon reagoimattomat osittaisia epilepsiaa sairastavat potilaat. Fenobarbitaali ja fenytoiini kiihdyttävät verapamiilin maksametabolialaa ja heikentävät verapamiilin tehoa. Fenytoiininkin toksisuutta samanaikainen verapamiilin käyttö voi lisätä. Fenytoiini ja verapamiili voivat molemmat indusoida ienhyperplasiaa.

Litiumia käyttäviä potilaita on seurattava huolellisesti jos heille annetaan myös verapamiilia. Lisääntynyttä litiumin neurotoksisuutta on raportoitu samanaikaisessa käytössä.

Kolkisiini on sekä CYP3A:n että P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Verapamiili estää CYP3A:ta ja P-gp:ia. Kun verapamiilia ja kolkisiinia käytetään samaan aikaan, verapamiilin aiheuttama P-gp:n ja/tai CYP3A:n esto voi johtaa suurentuneisiin kolkisiinipitoisuuksiin. Yhteiskäyttöä ei suositella.

Verapamiili lisää lievästi (n. 15 %) imipramiinin biologista hyötyosuutta. Farmakodynaamiset interaktiot ovat mahdollisia fluoksetiinin (CYP3A4-inhibiittori) ja muiden antidepressanttien, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja, kuten nefatsodonin, sertindolin, sertraliinin ja venlafaksiinin kanssa. Posturaalinen hypotensio voi vahvistua trisyklisen masennuslääkkeiden tai neuroleptien kanssa käytettäessä.

Ketokonatsoli hidastaa verapamiilin metabolialaa. Itrakonatsolin ja flukonatsolin vaikutuksia ei ole tutkittu, mutta ne ovat luultavasti samantyyppisiä.

Verapamiili lisää huomattavasti monien antineoplastisten lääkkeiden kuten doksorubisiinin,

paklitaxelin, tamoksifeenin, syklofosfamidin tai toremifeenin kokonaisaltistusta samanaikaisesti käytettynä. Verapamiili lisää myös siklosporiinin kokonaisaltistusta. Sekä siklosporiini että verapamiili voivat aiheuttaa ienhyperplasiaa.

Verapamiili potensoi asetyylisalisyylihapon antitromboottista vaikutusta. Asetyylisalisyylihappon suurina annoksina voi heikentää verapamiilin antihypertensiivistä tehoa.

Verapamiili lisää midatsolaamin, triatsolaamin ja buspironin kokonaisaltistusta hyvin voimakkaasti ja potensoi niiden vaikutusta. Verapamiilin ja midatsolaamin tai triatsolaamin yhteisvaikutuksesta henkilöt nukkuvat tavallista pitempään ja uni on syvempää tai he heräävät tokkuraisina, mikä vaikeuttaa esim. selviytymistä liikenteessä. Mm. uniapneapotilaille ja kuorsaajille lisääntynyt unen syvyys voi olla haitallista. Samantyyppinen yhteisvaikutus on todennäköinen myös alpratsolaamin ja tsolpideemin kanssa. Verapamiili nostaa plasman buspironipitoisuuksia, C_{max} -arvo nousee noin 3,4-kertaiseksi.

Simetidiini hidastaa verapamiilin eliminaatiota.

Verapamiili voi hidastaa CYP3A4:n katalysoimina metaboloituvien glukokortikoidien eliminaatiota. Samanlainen farmakokineettinen yhteisvaikutus on mahdollinen myös HIV-proteasi-inhibiittorien ja NNRTI-tyyppisten HIV-lääkkeiden kanssa. Eräät HIV-lääkkeet, kuten ritonaviiri, voivat nostaa plasman verapamiilipitoisuuksia.

Verapamiili voi nostaa sirolimuusin, takrolimuusin ja everolimuusin pitoisuuksia.

Inhalaatioanestetit kuten halotaani potensoivat verapamiilin sydänvaikutuksia. Verapamiili voimistaa hermolihasliitoksen salpaajien kuten vekuroniumin vaikutuksia. Neostigmiinin vaikutus hermolihasliitoksen salpauksen kumoamisessa voi heikentyä verapamiilihoidon aikana.

Verapamiili hidastaa monien statiinien eliminaatiota ja voi altistaa potilaita statiinien haittavaikutuksille. Varovaisuutta on noudatettava yhteiskäytössä simvastatiinin, atorvastatiinin ja lovastatiinin kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n katalysoimina. Mikäli CYP3A4:n kautta metaboloituvia statiineja käytetään yhdessä verapamiilin kanssa, tulisi käyttää pienintä tehokasta statiiniannosta ja seurata potilasta raskauden oireiden suhteen. Esimerkiksi simvastatiinin AUC-arvoa verapamiili suurentaa noin 2,6-kertaiseksi sekä C_{max} -arvoa noin 4,6-kertaiseksi.

Käyttöä sisapridin kanssa on vältettävä QT-intervallin pidentymisen välttämiseksi.

Verapamiili hidastaa teofylliinin eliminaatiota (eliminaation puoliintumisaika pitenee 20–30 %).

Sildenafilia ja verapamiilia on käytettävä varoen. On kuvattu rytmihäiriöitä ja hypotensiota näiden yhteiskäytössä.

Sulfiinipyraatsoni nopeuttaa verapamiilin eliminaatiota ja potensoi verapamiilin verihiutaleiden toimintaa heikentäviä vaikutuksia. Sulfiinipyraatsoni suurentaa verapamiilin oraalisen puhdistuman noin kolmikertaiseksi ja pienentää biologista hyötyosuutta noin 60 %. Verapamiilin verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä.

Dantroleeninatriumin antaminen verapamiilia käyttäville potilaille on aiheuttanut hyperkalemiaa ja sydänlihaskasvua ihmisille.

Mäkikuisma voi laskea verapamiilin pitoisuuksia.

Etanoli ja verapamiili potensoivat toistensa vaikutuksia. Verapamiili hidastaa etanolin eliminaatiota.

Greippimehu lisää verapamiilin biologista hyötyosuutta kolmanneksella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Verapamiili läpäisee istukan ja sitä on todettavissa napalaskimoveressä synnytyksen jälkeen. Nopea verapamiili-injektio laskimoon saattaa aiheuttaa äidin verenpaineen liiallisen, sikiön hapenpuutteeseen johtavan laskun. Verapamiilia on käytetty ennenaikaisen synnytyksen estohoidon aikana, mutta synnytyksen pidentymistä tai obstetristen interventioiden tarpeen lisääntymistä ei ole raportoitu. Vertailevia tutkimuksia verapamiilin turvallisuudesta raskauden tai synnytyksen aikana ei kuitenkaan ole tehty, ja näinollen verapamiilia tulisi käyttää vain tarkoin punnituissa tapauksissa, kun verapamiilihoidon odotettu hyöty ylittää mahdolliset sikiöön kohdistuvat haitat.

Imetys

Verapamiili erittyy äidinmaitoon, mutta imeväisen rintamaidon välityksellä saamat lääkemäärät ovat pieniä ja imeväisen saamien haittavaikutusten todennäköisyys on pieni. On kuitenkin kuvattu verapamiilin indusoimia allergisia reaktioita imeväisillä, joiden äidit ovat lääkettä käyttäneet.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmat Verpamiilin haittavaikutuksista liittyvät verapamiilin verisuonia laajentavaan vaikutukseen ja negatiiviseen inotrooppiseen vaikutukseen. Näitä todetaan useammin laskimoon annon yhteydessä. Vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia, kun Verpamil-hoito aloitetaan pienillä annoksilla ja annosta tarpeen mukaan lisätään vaiheittain suositeltuja kerta- ja päiväannoksia noudattaen.

Vasodilataatioon liittyviä haittavaikutuksia ovat päänsärky, ihon punotus ja kuumotus, huimaus ja nilkkojen turvotus; ienkudoksen liikakasvu saattaa ilmetä pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Nämä yleensä lievät haittavaikutukset johtavat harvoin Verpamil-hoidon lopettamiseen. Hankalampia haittavaikutuksia, jotka usein johtavat hoitoannoksen pienentämiseen tai hoidon keskeyttämiseen, ovat bradykardia, hypotensio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, eteis-kammiokatkokset ja jopa asystole. Näitä esiintyy enimmäkseen potilailla, joilla on vasemman kammion vajaatoiminta tai häiriöitä eteis-kammiojohtumisessa, tai jotka samanaikaisesti käyttävät beetasalpaajia.

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt verapamiilihydrokloridihoidon yhteydessä:

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleiset (>1/100), Melko harvinaiset (>1/1000 ja <1/100), Harvinaiset (<1/1000).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Veri ja imukudos			Mustelmataipumus
Umpieritys			Hyperprolaktinemia
Psyykkiset häiriöt		Sekavuus, masentuneisuus, unihäiriöt	
Hermosto	Huimaus, päänsärky, uneliaisuus	Tuntohäiriöt	
Silmät		Näköhäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus	
Sydän	Bradykardia, sydämen vajaatoiminta	I–III asteen AV-katkos, sydämen tykytys, takykardia	Asystolia, synkopee
Verisuonisto	Hypotensio	Punastuminen, katkokävely	

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Bronkospasmi, laryngospasmi
Ruoansulatuselimistö	Ummetus, dyspepsia, pahoinvointi	Suun kuivuminen, ripuli, mahakipu, oksentelu	Ileus, ienhyperplasia
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, eksanteema, urtikaria, kutina		Purpura (vaskuliitti), eryteema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoyliherkkyysreaktiot, eksfoliatiivinen dermatiitti, angioneuroottinen edeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu, nivelkipu, lihaskramppit	
Munuaiset ja virtsatiet		Lisääntynyt virtsaamistarve	
Sukupuolielimet ja rinnat		Impotenssi, kuukautisten tiputteluvuoto	Gynekomastia, galaktorrhea
Yleisoireet	Väsytys, nilkkojen turvotus	Rintakipu	
Tutkimukset		Maksaentsyymien kohoaminen	

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu: yliherkkyys, vapina, ekstrapyramidaalioireet, sinus pysähdys, alopesia.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on saatu raportti halvauksesta (tetrapareesi), joka liittyi verapamiilin ja kolkisiinin yhteiskäyttöön. Syy halvaukseen voi olla kolkisiinin, joka on kulkenut veri-aivoesteen läpi verapamiilin aiheuttaman CYP3A:n ja P-gp:n eston takia. Verapamiilin ja kolkisiinin yhteiskäyttöä ei suositella.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Verpamiilin yliannostus on vaarallinen, jopa kuolemaan johtava tila. Yliannostuksen keskushermostovaikutuksia ovat tokkuraisuus, sekavuus ja harvoin kouristukset; verenkierron häiriö saattaa johtaa koomaan. Pahoinvointi, oksentelu, metabolinen asidoosi ja sekundaarinen hyperglykemia ovat mahdollisia. Tyypillisin kardiiovaskulaarilöydös on alhainen verenpaine; bradykardia, I ja II asteen eteis-kammio-ohitus (usein Wenckebachin ilmiö korvaavan rytmin kera tai ilman), III asteen eteis-kammio-ohitus, johon liittyy täydellinen eteis-kammiodissosiaatio, nodaalinen korvausrytmi ja asystole ovat myös mahdollisia.

Yliannostuksen hoito on yksilöllistä pohjautuen kliiniseen tilaan. Lääkehiiltä annetaan toistuvasti. Seurataan hemodynaamiikkaa, diureesia, neste-, elektrolyytti- ja happo-emästatapainoa sekä veren

glukoosia. Kalsiumglukonaatilla pyritään kumoamaan kalsiumkanavien salpausta. Kalsiumglukonaatti yleensä korjaa kalsiumantagonistien aiheuttamaa sydänlihaskontraktiivisuuden depressionia vaikuttamatta sinussolmukkeeseen ja perifeeriseen vasodilataatioon. Aikuisille esimerkiksi 10–20 ml 10 % kalsiumglukonaattia (2,25–4,5 mmol) i.v. aluksi ja sen jälkeen nopeudella 5 mmol/h. Rytmihäiriöitä hoidetaan atropiinilla, sympatomimeeteilla tai tahdistimella. Verenpainetta kohotetaan dopamiinilla tai muulla sopivalla inotroopilla. Myös glukagonista voi olla apua hypotension ja bradykardian hoidossa. Verapamiili ei poistu hemodialyysissä. Jatkuva sydämen toiminnan monitorointi on suositeltavaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumkanavan salpaajat, fenyylialkyyliamiinijohdokset, ATC-koodi: C08DA01.

Verpamil (verapamiilihydrokloridi) on kalsiuminestäjä tai hitaiden kalsiumkanavien estäjä, jolla on myös IV luokan antiarytmien vaikutus. Sillä on edullinen vaikutus klassisen ja vasospastisen *angina pectoriksen*, supraventrikulaaristen takyarytmioiden ja kohonneen verenpaineen hoidossa. Lisäksi sitä voidaan käyttää akuutin sydäninfarktin jälkeiseen sekundaaripreventioon. Verapamiilin farmakologiset vaikutukset perustuvat pääasiassa verisuonten seinämän ja sydänlihassolujen solukalvojen kalsiumionivirtauksen säätelyyn.

Verapamiilihydrokloridi on fenyylialkyyliamiinijohdos. Verpamil-injektionesteessä verapamiili on l-muodon ja d-muodon raseeminen seos; kalsiuminestäjänä l-enantiomeeri on 10–18 kertaa potentimpi kuin d-enantiomeeri.

Verapamiilin pääasiallinen fysiologinen vaikutus on kalsiumvirtauksen esto sydänlihassolujen ja verisuonen seinämän lihassolujen solukalvojen läpi ilman vaikutusta seerumin kalsium-pitoisuuksiin. Tarkka verapamiilin aiheuttaman kalsiumvirtauksen eston mekanismi ei ole tiedossa. Verpamil-injektionesteen vaikutuksen kesto on alle kaksi tuntia.

Vähentämällä kalsiumpitoisuutta sydänlihassoluissa ja verisuonen seinämän lihassoluissa verapamiili heikentää sydänlihaksen supistumisvireyttä (negatiivinen inotrooppinen vaikutus) sekä laajentaa sepel- ja ääreisvaltimoita. Vasospastisessa *angina pectoriksessa* sepelvaltimoiden relaksoituminen ja koronaarispasmin esto parantaa sydänlihaskudoksen verenkiertoa ja hapensaantia. Ääreisvaltimoiden laajeneminen johtaa kokonaisääreisvastuksen, systeemisen verenpaineen ja vasemman kammion virtausvastuksen alenemiseen, mikä taas johtaa heikentyneeseen sydänlihassolujen jännitykseen ja sydänlihaskudoksen vähentyneeseen hapentarpeeseen. Normaalin kammiofunktion yhteydessä verapamiilin negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen seuraukset ovat vähäisiä. Sydänsairailakin sydämen pumppaustulos pysyy yleensä muuttumattomana, kun vasemman kammion virtausvastuksen väheneminen kompensoi supistumisvireyden heikkenemisen; ainoastaan vaikean vajaatoiminnan yhteydessä sydämen pumppaustulos saattaa heikentyä.

Estynyt kalsiumionien virtaus sydänkudoksessa pidentää refraktaariaikaa ja hidastaa eteis-kammiojohtumista. Normaaliin sinusrytmiin sillä ei yleensä ole vaikutusta, paitsi vanhuksissa ja potilaissa, joilla on sick sinus -oireyhtymä. Normaali eteisten aktiopotentiaali tai kammion-sisäinen johtuminen eivät muutu. Ylimääräisen johtoradan ennakojohtumisen refraktaariaika saattaa lyhentyä.

Verapamiili voi pidentää sydänsähkökäyrän PQ-väliä, mikä on yleensä yhteydessä plasman verapamiilipitoisuuteen (erityisesti hoidon alkuvaiheessa). Verapamiililla ei juuri ole vaikutusta QRS-kompleksin keston tai QT-aikaan.

Hemodynaamisten ja elektrofysiologisten vaikutusten lisäksi verapamiililla on osoitettu olevan suora suojavaikutus sydänlihaskemian aikana, joka saattaa myös osittain johtua verapamiilin antiaterogeenisestä ja verihitaleiden kokaroitumisesta estävästä vaikutuksesta. Verapamiililla on myös paikallinen puudutevaikutus. Verapamiililla ei näytä olevan vaikutusta munuaisten verenvirtaukseen.

tai munuaiskerästen suodosnopeuteen, natriumin tai veden eritykseen, plasman reniiniaktiivisuuteen tai reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän komponenttien pitoisuuteen. Verapamiili ei heikennä glukosinsietoa tai insuliinin aktiivisuutta diabeetikoilla. Inhaloidulla verapamiililla on todettu olevan keuhkoputkia laajentava vaikutus. Verapamiilin myös tiedetään antagonisoivan prostaglandiini E₂:ta, mikä saattaa lisätä prostasykliinin synteesiä verisuonen sisäseinämässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Verapamiili jakautuu laajalle kehon eri osiin; keskimääräinen jakaantumistilavuus on 4–7 l/kg. l-verapamiilin jakaantumistilavuus on suurempi kuin d-verapamiilin. Suurempia jakaantumistilavuuksia on todettu potilaissa, joilla on sydän-verisuoni-, munuais- tai maksasairaus. Verapamiili kulkeutuu aivo-selkäydinnesteeseen ja rintamaitoon sekä läpäisee istukan.

Ihmisessä verapamiili sitoutuu noin 90 %:sti plasman proteiineihin (albumiinin lisäksi myös α 1-happoglykoproteiiniin). Sitoutumisaste ei yleensä riipu pitoisuudesta plasmassa. Proteiineihin sitoutuminen on kuitenkin stereoselektiivistä: d-verapamiili on 94 %:sti sitoutunut kun taas l-verapamiilista vain 88 % on sitoutuneena. Enantiomeerien vapaassa pitoisuudessa on siten kaksinkertainen ero.

Biotransformaatio

Verapamiili metaboloituu suuressa määrin maksassa CYP3A4-entsyymin katalysoimana, pääosin N-dealkylaation ja O-demetylaation kautta. Pääasiallinen metaboliitti on norverapamiili, jonka pitoisuus plasmassa voi olla verapamiilin tasoa. Metaboloitumisessa on suuria yksilöiden välisiä eroja runsaan ensikierron metabolian vuoksi. l-enantiomeeri metaboloituu d-verapamiilia nopeammin. Pitkäaikaisen verapamiilin käytön yhteydessä ensikierron metabolia saattaa heikentyä ja maksaentsyymit kyllästyä.

Eliminaatio

Verapamiilin eliminaatiokinetiikka on kaksi- tai kolmevaiheinen. Terminaalivaiheen puoliintumisaika vaihtelee 2–8 tuntiin suoneen annon jälkeen. Toistuvien annosten jälkeen puoliintumisaika pitenee 4½–12 tuntiin. Eliminaatiopuoliintumisaika ei ole stereospesifinen. Viiden vuorokauden aikana poistuvasta verapamiilista 70 % erittyy virtsaan ja 16 % poistuu ulosteen välityksellä. Alle 4 % erittyy muuttumattomana.

Ominaisuudet potilaissa

Maksasairaissa on todettu suun kautta otetun verapamiilin biologisen hyödynnettävyyden lisääntyvän, sitoutumisen plasman proteiineihin vähentyvän ja jakaantumistilavuuden kasvavan, puhdistuman vähenevän ja puoliintumisaajan pitenevän. Munuaissairaissa verapamiilin kinetiikka ei yleensä muutu. Hemodialyysi, hemofiltratio tai peritoneaaldialyysi eivät vaikuta verapamiilin tai norverapamiilin poistumiseen – näin ollen ei tarvita ylimääräisiä annoksia dialyysipäivinä.

Vanhuksissa kokonaispuhdistuma ja jakautumistilavuus saattaa pienentyä ja plasman verapamiilin huippupitoisuus suurentua (naispuolisilla potilailla miespotilaita enemmän), mahdollisesti heikentyneen ensikierron metabolian seurauksena. Imeväisikäisissä puhdistuma on samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta verapamiilin metaboloituminen on poikkeavaa.

Verapamiilin vaikutus ilmaantuu 5 minuutin kuluessa laskimoonannosta. Akuutti antiarytmisen vaikutus edellyttää yleensä vähintään 100 ng/ml:n plasmapitoisuutta. Verapamiilipitoisuuden ja verenpaineen laskun välillä ei ole todettu tilastollista yhteyttä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaksivuotisessa kokeessa rotilla, jossa käytettiin jopa 12-kertaisia annoksia suurimpaan suositeltuun humaaniannokseen verrattuna, ei todettu mitään verapamiilin karsinogeenisyyteen viittaavaa. Amesin testissä ei ole todettu mutageenista vastetta.

Naarashiirillä tehdyissä kokeissa, joissa annettiin ruuan mukana jopa 5 ½-kertainen annos (suurimpaan suositeltuun humaaniannokseen verrattuna), ei havaittu hedelmällisyyden heikentyvän.

Lisäntymiskokeet kaneilla ja rotilla eivät ole todenneet epämuodostumavaaran suurenemista. Rotilla on kuitenkin todettu sikiön kasvun hidastuvan ja sikiökuolleisuuden lisääntyvän.

Beagle-koirilla suoritetuissa pitkäaikaistoksisuuskokeissa verapamiilihydrokloridi on aiheuttanut mykiömuutoksia ja jopa harmaakaihia 3–6 kertaa humaaniannosta suuremmilla annoksilla. Rotilla suoritetuissa kokeissa vastaavaa vaikutusta ei ole todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Verpamil-injektioneste on fysikaalisesti yhteensopimaton albumiin, amfoterisiini B-injektionesteen, hydralatsiinihydrokloridi-injektionesteen sekä sulfametoksatsoli-trimetopriimi-injektionesteen kanssa. Verapamiilihydrokloridi voi saostua liuksista, joiden pH on lähellä tai korkeampi kuin 7.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C) alkuperäispakkauksessa valmisteen suojaamiseksi valoa vastaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lasiampulli (tyyppi I); 5x2 ml. Ampullissa on 2 värirengasta; ylempi on keltainen ja alempi vihreä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Verpamil 2,5 mg/ml injektionestettä voi tarvittaessa lisätä 5 % glukoosiliuokseen, fysiologiseen keittosuolaliuokseen, Ringersteril- tai Ringersteril c. glucos -infuusionesteeseen. Infuusioliuos, jossa verapamiilihydrokloridipitoisuus on 0,04 mg/ml, voidaan valmistaa laimentamalla neljä Verpamil 2,5 mg/ml ampullia (8 ml) 500 ml:aan infuusionestettä. Jos injektioneste sekoitetaan infuusionesteeseen, kontaminaation välttämiseksi liuos tulee käyttää heti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

6958

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.10.1974
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.2.2016