

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verpamil 200 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 200 mg verapamiilihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 200 mg ja sakkaroosia 2,0 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen, kalvopäällysteinen, kapselinmuotoinen tabletti, jossa ylä- ja alapuolinen uurre, koko 6 x 14 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Kroonisen stabiilin *angina pectoriksen* hoito
- Instabiilin *angina pectoriksen* hoito
- Vasospastisen *angina pectoriksen* hoito
- Kohonneen verenpaineen hoito
- Sydäninfarktin jälkeinen sekundaaripreventio potilailla, joilla ei ole sydämen vajaatoimintaa ja joille beetasalpaajat eivät sovi
- Paroksysmaalisen supraventrikulaarisen takykardian estohoito
- Kammiovasteen harventaminen potilailla, joilla on krooninen eteislepatus tai eteisvärinä.

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. Eliminaation puoliintumisaika kasvaa alkuarvosta 2–8 tunnista 4–12 tuntiin käytettäessä. Tämä voi edellyttää annoksen pienentämistä parin viikon kuluttua käytön aloittamisesta. Päivittäisen kokonaisannoksen ei tulisi ylittää 400 mg suun kautta otettuna.

Depottablettia ei saa murskata eikä purra. Ruokailu ei vaikuta verapamiilin imeytymiseen, joten tabletit voi ottaa ruuan kanssa tai aterioiden välillä riittävän nestemäärän kera.

Aikuisille yksi depottabletti 1–2 kertaa päivässä.

Lapsille 200 mg:n depottabletit eivät sovi.

Ikäikäillä potilailla verapamiilin ensikierron metabolia yleensä heikkenee ja biologinen hyötyosuus kasvaa, naispuolisilla potilailla miespotilaita enemmän. Tämä voi edellyttää pienempien annosten käyttämistä ikäikäille potilaille kuin normaalisti.

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

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 %:a)
- 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)
- 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.

Verapamiilitablettien käyttöä akuutin sydäninfarktin yhteydessä ja ensimmäisen viikon aikana sen jälkeen suositellaan ainoastaan tiukan tarveharkinnan jälkeen. Verapamiilia ei pidä käyttää, jos potilas on bradykardinen tai hänelle kehittyä oirehtiva sydämen vajaatoiminta.

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

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.

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

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 miehessä todetaan selittämätön lapsettomuus. Vaikutus on palautuva ja korjaantuu täysin lääkityksen lopettamisen jälkeen.

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

Verpamilin annostusta tulisi vähentää potilaille, joilla on maksasairaus.

Potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, tulee seurata tarkkaan, vaikkakaan annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa; depottabletteja tulee käyttää varoen. Verpamil-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).

Verpamil-hoidon aikana tulisi ajoittain seurata maksan toimintaa.

Verpamil-depottabletit sisältävät apuaineena laktoosimonohydraattia 200 mg ja sakkaroosia 2,0 mg. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, fruktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos, sakkaroosi-isomaltaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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-entsyymien välityksellä ja on myös sen inhibiittori. Lääkeaineet jotka estävät tai indusoivat tätä entsyymiä voivat muuttaa verapamiilin metaboliaa. Toisaalta verapamiili voi vaikuttaa CYP3A4-entsyymien 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 maksametaboliaa. *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 dihydropyridiiniyppisten 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 digitoksiinin biologista hyötyosuutta 25–35 % ja samanaikaisessa käytössä on raportoitu QT-ajan pitenemistä. Verapamiili pienentää digitoksiinin 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 maksametaboliala 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. Lisääntyntä 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 metaboliala. Itrakonatsolin ja flukonatsolin vaikutuksia ei ole tutkittu, mutta ne ovat luultavasti samantyyppisiä.

Verapamiili lisää huomattavasti monien antineoplastisten lääkkeiden kuten doksorubisiinin, paklitakselin, tamoksifeenin, syklofosamidin tai toremifeenin kokonaisaltistusta samanaikaisesti käytettynä. Verapamiili lisää myös siklosporiinin kokonaisaltistusta. Sekä siklosporiini että verapamiili voivat aiheuttaa ienhyperplasiaa.

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

Kun 150 mg dabigatraanieteksiläattia (p-glykoproteiinin substraatti) annettiin samanaikaisesti suun kautta annettavan verapamiilin kanssa, dabigatraanin C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät. Tämän muutoksen suuruus vaihtelee kuitenkin verapamiilin antoajankohdan ja lääke muodon mukaan. Dabigatraanialtistus suureni, kun annettiin samanaikaisesti verapamiilia 240 mg depotvalmisteena

(C_{\max} -arvo suureni noin 90 % ja AUC-arvo noin 70 %).

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

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.

Inhalaatioanesteetit 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.

Sulfiinipyratsoni nopeuttaa verapamiilin eliminaatiota ja potensoi verapamiilin verihutaleiden toimintaa heikentäviä vaikutuksia. Sulfiinipyratsoni 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 sydänlihasklamia 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. Verapamiilia on käytetty ennen aikaisen synnytyksen estohoidon aikana, mutta synnytyksen pidentymistä tai obstetristen interventtien 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

Verapamiilihoidon alussa ja annosten noston jälkeen voi ilmetä verenpaineen laskusta johtuvia haittavaikutuksia kuten huimausta tai pyöräytystä. Jos näitä oireita ilmenee, on syytä pidättäytyä tarkkuutta vaativista suorituksista. Hyvän hoitotasapainon vallitessa verapamiili ei häiritse reaktiokykyä eikä tarkkaavaisuutta. On huomattava, että verapamiili voi hidastaa alkoholin häviämistä verestä ja pidentää humalan kestoa.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmat Verpamilin haittavaikutuksista liittyvät verapamiilin verisuonia laajentavaan vaikutukseen ja negatiiviseen inotrooppiseen vaikutukseen. Vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia, kun Verpamil-hoito aloitetaan pienillä annoksilla ja annosta tarpeen mukaan lisätään vaiheittain suositeltuja kerta- ja päiväännoksia noudattaen. Verpamil-tablettien ja -depottabletin haittavaikutusprofiili on samankaltainen.

Ummetusta saattaa esiintyä jopa 30–35 %:lla tablettihoitoa saavista potilaista. Ummetusta esiintyy useimmiten hoidon alussa ja sitä voidaan ehkäistä kuitupitoisella ruokavaliolla tai miedoilla laksatiiveilla. 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 häiriötä eteis-kammiojohtumisessa, tai jotka samanaikaisesti käyttävät beetasalpaajia.

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt verapamiilihydrokloridihoidon yhteydessä:

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Harvinaiset ($\geq 10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

	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
Ruoansulatuselimestö	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, eksfoliattiivinen dermatiitti, angioneuroottinen edeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu, lihaskrampit, nivelkipu	
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, sinuslysähdys, alopesia.

Myyntiluvan myönnön 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. Terveydenhuollon 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. Kliiniset vaikutukset ovat havaittavissa yleensä 30–60 minuutin kuluttua hoitoannokseen verrattuna viisin-kymmenkertaisen yliannoksen nauttimisen jälkeen. Yliannostuksen keskushermostovaikutuksia ovat tokkuraisuus, sekavuus ja harvoin kouristukset; verenkierron peittäminen saattaa johtaa koomaan. Pahoinvointi, oksentelu, metabolinen asidoosi ja sekundaarinen hyperglykemia ovat mahdollisia. Tyypillisin kardiovaskulaarilöydös on alhainen verenpaine; bradykardia, I ja II asteen eteiskammioikatko (usein

Wenckebachin ilmiö korvaavan rytmin kera tai ilman), III asteen eteiskammiokatkos, johon liittyy täydellinen eteiskammiodissosiaatio, nodaalinen korvausrytmi ja asystole ovat myös mahdollisia.

Yliannostuksen hoito on yksilöllistä pohjautuen kliiniseen tilaan. Lääkehiiltä annetaan toistetusti. Jos potilas on ottanut suuria määriä depottabletteja, tulisi harkita suolihuuhtelua, koska lääkeaineen vapautuminen ja imeytyminen suolistosta saattaa kestää normaalia kauemmin. Seurataan hemodynamiikkaa, diureesia, neste-, elektrolyytti- ja happo-emästasapainoa sekä veren glukoosia. Kalsiumglukonaatilla pyritään kumoamaan kalsiumkanavien salpausta. Kalsiumglukonaatti yleensä korjaa kalsiumantagonistien aiheuttamaa sydänlihaskudoksen depressiota vaikuttamatta sinussolmukkeeseen depression 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 Verpamil-depottablettien liika-annostuksen yhteydessä. Myrkytystapauksissa, joissa on otettu suuria määriä vaikuttavaa ainetta hitaasti vapauttavaa valmistetta, on otettava huomioon, että aktiivisen aineen vapautuminen ja imeytyminen suolistosta saattaa kestää kauemmin kuin 48 tuntia. Ottamisajankohdasta riippuen koko GI-kanavan alueella voi olla epätäydellisesti liuenneita depottabletteja, jotka toimivat aktiivisen aineen varastoina.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumkanavan salpaajat; fenyylialkyyliamiini johdokset, 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 fenyylialkyyliamiini johdos. Verpamil-tableteissa, -depottabletissa ja -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 verisuonten seinämän lihassolujen solukalvojen läpi ilman vaikutusta seerumin kalsium-pitoisuuksiin. Tarkka verapamiilin aiheuttaman kalsiumvirtauksen eston mekanismi ei ole tiedossa. Verpamil-depottablettien vaikutus kestää yleensä 12–24 tuntia.

Vähentämällä kalsiumpitoisuutta sydänlihassoluissa ja verisuonten 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. Sydänsairaillekin 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 kammionsisäinen johtuminen eivät muutu. Ylimääräisen johtoradan ennakkojohtumisen refraktaariaika saattaa lyhentyä.

Verapamiili voi pidentää sydänsähkökäyrän PQ-väliä, mikä on yleensä yhteydessä plasman verapamiilipitoisuuden (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 verihutaleiden kokkaroitumista 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-angiotensini-aldosteronijärjestelmän komponenttien pitoisuuteen. Verapamiili ei heikennä glukosinsietoa tai insuliinin aktiivisuutta diabeetikoilla. Verapamiilin myös tiedetään antagonisoivan prostaglandiini E₂:ta, mikä saattaa lisätä prostasykliinin synteesiä verisuonen sisäseinämässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Verpamil-tablettien kerta-annon jälkeen noin 90 % verapamiilihydrokloridista imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta. Runsaan maksan ensikierron metabolian (katalysointi CYP3A4-entsyymien kautta) seurauksena systeeminen hyödynnettävyys on kuitenkin vain 10–20 % kerta-annoksesta.

Pitkäaikaiskäytössä ensikierron metabolia vähenee ja verapamiilin suhteellinen hyötyosuus suurenee 20–35 %:iin. Stereoselektiivisen ensikierron metabolian vuoksi d-verapamiilin biologinen hyötyosuus on yli kaksinkertainen l-verapamiiliin verrattuna. Vakaassa tilassa Verpamil 200 mg depottabletin biologinen hyödynnettävyys on samaa luokkaa kuin tavanomaisen tabletin. Ruuan nauttiminen ei sanottavasti heikennä imeytymistä. Maksan toimintahäiriöt saattavat huomattavasti lisätä oraalisen verapamiilin biologista hyödynnettävyyttä.

Plasman verapamiilipitoisuuden huippu saavutetaan yleensä 1–2 tunnissa kalvopäällysteisillä tableteilla ja 3–5 tunnissa depottableteilla. Vaikutuksen kesto on kalvopäällysteisillä tableteilla 8–10 tuntia, depottableteilla 12–24 tuntia ja i.v. annostelun jälkeen alle 2 tuntia. Yksilön sisäiset ja yksilöiden väliset verapamiilipitoisuudet vaihtelevat huomattavasti.

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-entsyymien 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 oraalisen kerta-annoksen jälkeen. Toistuvien annosten jälkeen puoliintumisaika pitenee 4 ½–12 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 peritoneaalidialyysi 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 1–2 tunnin kuluessa suun kautta otetusta annoksesta. Oraalisen lääkityksen maksimaalinen vaikutus ilmaantuu useimmiten kahden vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mutta joillakin yksilöillä siihen saattaa kulua kauemmin. 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. Lisääntymiskokeet 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

Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti
Polyakrylaattidispersio 30 %
Talkki
Magnesiumstearaatti
Risiiniöljy, hydrattu

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Sakkarosi
Makrogolit
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki; 30 ja 100 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9018

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.5.1985
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.2.2018