

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 pitkäaikaikäkäytössä. 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 kehittyy 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 beetasalpaajalääkitys.

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. Verpamiilin 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. Verpamiilin 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 trisyklisten 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, 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. Asetyylisalisyylihappo suurina annoksina voi heikentää verapamiilin antihypertensiivistä tehoa.

Kun 150 mg dabigatraanieteksilaa (P-glykoproteiinin substraatti) annettiin samanaikaisesti suun kautta annettavan verapamiilin kanssa, dabigatranin 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 seurantaa 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.

Inhalaatioanestetit kuten halotaani potensoiivat 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 kolminkertaiseksi 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 potensoi 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 ennenaikaisen synnytyksen estohoidon aikana, mutta synnytyksen pidentymistä tai obstetristen interventoiden 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 koneidenkäyttökykyyn

Verapamiilihoidon alussa ja annosten noston jälkeen voi ilmetä verenpaineen laskusta johtuvia haittavaikutuksia kuten huimausta tai pyörrytystä. 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 päiväannoksia 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Veri ja imukudos			Mustelmataipumus
Umpieritys			Hyperprolaktinemia
Psyykkiset häiriöt		Sekavuus, masentuneisuus, unihäiriöt	
Hermosto	Huimaus, päänsärky, uneliaisuus	Tuntohäiriöt	
Silmät		Näköhäiriöt	
Kuulo ja		Tinnitus	

tasapainoelin			
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 kudος	Ihottuma, eksanteema, urtikaria, kutina		Purpura (vaskuliitti), eryteema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, valoyliherkkyysreaktiot, eksfoliatiivinen dermatiitti, angioneuroottinen edeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu, lihaskrampit, nivelkipu	
Munuaiset ja virtsatie		Lisääntynyt virtsaamistarve	
Sukupuolielimet ja rinnat		Impotenssi, kuukautisten tiputteluvuoto	Gynekomastia, galaktorrhea
Yleisoireet	Väsymys, nilkkojen turvotus	Rintakipu	
Tutkimukset		Maksaentsyymien kohoaminen	

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu: yliherkkyys, vapina, ekstrapyramidaalioireet, sinuspsähdys, 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-haittatasapainon 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

Verpamilin 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 pettäminen saattaa johtaa koomaan. Pahoinvointi, oksentelu, metabolinen asidoosi ja sekundaarinen hyperglykemia ovat mahdollisia. Tyypillisin kardiovaskulaarilöydös on alhainen verenpaine; bradykardia, I ja II asteen eteiskammiokatkos (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 hemodynaamiikkaa, diureesia, neste-, elektrolyytti- ja happo-emästasapainoa sekä veren glukoosia. Kalsiumglukonaatilla pyritään kumoamaan kalsiumkanavien salpausta. Kalsiumglukonaatti yleensä korjaa kalsiumantagonistien aiheuttamaa sydänlihaskontractiivista depressiota 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 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; fenyylialkyyliamiinijohdokset, ATC-koodi: C08DA01.

Verpamil (verapamiilihydrokloridi) on kalsiuminestäjä tai hitaiden kalsiumkanavien estäjä, jolla on myös IV luokan antiarytmisen 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-tableteissa, -depottabletissa ja -injektioneesteessä 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-depottablettien vaikutus kestää yleensä 12–24 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. Sydänsairailkin sydämen pumppaustulos pysyy yleensä muuttumattomana, kun vasemman kammion virtausvastuksen väheneminen kompensoi supistumisvireyden heikkenemisen; ainoastaan vaikean vajaatoiminnan yhteydessä sydämen pumppaustulos saattaa heikentyä.

Estynyt kalsiumionien virtaus sydänekudoksessa 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 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 kestoon 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 synteisiä verisuonen sisäseinämässä.

5.2 Farmakokineetiikka

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-verapamiilin 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 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 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 antiarytminen 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
Sakkarooosi
Makrogolit
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

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 Corporation
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

22.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Verpamil 200 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 200 mg verapamilhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: En tablett innehåller laktosmonohydrat 200 mg och sackaros 2,0 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vit, filmdragerad, kapselformad tablett med skåra på över- och undersidan, storlek 6 x 14 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av kroniskt stabil *angina pectoris*
- Behandling av instabil *angina pectoris*
- Behandling av vasospastisk *angina pectoris*
- Behandling av förhöjt blodtryck
- Sekundärprevention efter hjärtinfarkt hos patienter utan hjärtsvikt när betablockerare är olämpligt
- Profylaktisk behandling av paroxysmal supraventrikulär takykardi
- Reduktion av kammarfrekvensen hos patienter med kroniskt förmaksfladder eller förmaksflimmer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Eftersom metaboliseringen av verapamilhydroklorid i levern varierar mellan individer och halveringstiden förlängs med upprepade doser ska dosen anpassas individuellt enligt kliniskt svar. Halveringstiden för eliminering ökar från initialt 2–8 timmar till 4–12 timmar vid längre användning. Detta kan kräva dosminskning ett par veckor efter påbörjad användning. Den totala dagsdosen bör inte överstiga 400 mg vid oralt intag.

Depottabletten får inte krossas eller tuggas. Föda inverkar inte på absorptionen av verapamil, så man kan ta tablettorna med mat eller mellan måltider med en tillräcklig mängd vätska.

För vuxna en depottablett 1–2 gånger om dagen.

För barn 200 mg depottabletterna passar ej för barn.

Hos äldre patienter försämras i allmänhet förstapassagemetabolismen av verapamil och biologiska nyttoandelen ökar, mer hos kvinnliga patienter än hos manliga patienter. Detta kan kräva användning av mindre doser än normalt för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion påverkar i regel inte farmakokinetiken hos verapamil. Man bör ändå följa med behandlingsresponsen hos patienter med svårt reducerad njurfunktion i långvarig behandling. Verapamil elimineras inte i hemodialys, peritonealdialys eller hemofiltrering – således behövs inga extra doser under dialysdagarna.

Nedsatt leverfunktion påverkar kraftigt farmakokinetiken hos verapamil. Vid svårt nedsatt leverfunktion, såsom levercirros, måste dosen eventuellt minskas till t.o.m. en femtedel av det normala. Behandlingssvaret hos dessa patienter ska följas noga.

4.3 Kontraindikationer

- Digitalisintoxikation
- Okompenserad hjärtsvikt
- Svår vänsterkammarsvikt (kiltrycket i arteria pulmonalis överstiger 20 mmHg eller ejektionsfraktion i vänster kammare understiger 20–30 %)
- Svår hypotension (systoliskt tryck under 90 mmHg) eller kardiogen chock
- AV-brott av grad II–III (utan fungerande pacemaker)
- Sick sinus-syndrom (utan fungerande pacemaker)
- Signifikant bradykardi
- Förmaksfladder eller förmaksflimmer i kombination med en extra ledningsbana (Wolff–Parkinson–White-syndrom och Lown–Ganong–Levine-syndrom)
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Samtidig användning med ivabradin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Verapamil kan orsaka asymtomatiskt AV-brott av grad I samt övergående bradykardi, ibland med nodal ersättningsrytm. Förlängt PQ-intervall i EKG korrelerar med verapamilkoncentrationerna i plasma, särskilt i början av behandlingen. Hos patienter som har förmaksfladder eller förmaksflimmer med en extra ledningsbana (t.ex. Wolff-Parkinson-White-syndrom) kan ledningen delvis längs avvikande banor öka och utveckla kammartakykardi.

Användning av verapamiltabletter vid akut hjärtinfarkt och under den första veckan därefter rekommenderas endast efter noggrann behovsprövning. Verapamil ska inte användas om patienten har bradykardi eller utvecklar symptomatisk hjärtsvikt.

Försiktighet ska dessutom iaktas om patienten har bradykardi (< 50 slag/min) eller hypotoni (systoliska trycket < 90 mmHg).

Patienter med mild eller medelsvår hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet. Hjärtsvikten ska vara kompenserad innan behandling med verapamil påbörjas. Om det uppstår tecken på hjärtsvikt ska verapamildosen minskas eller behandlingen avslutas.

Patienter som har hypertrofisk kardiomyopati löper större risk för biverkningar på hjärtat. Incidensen av biverkningar på hjärtat är större även hos patienter med samtidig behandling med betablockerare.

Verapamil ska administreras med försiktighet till patienter med aortastenosen eller aortaklaffförträngning (hos dessa patienter reducerar inte nedsättning av perifer resistens afterload och cardiac output kan försämrats påtagligt).

Hos äldre patienter är elimineringen av verapamil sämre och halveringstiden för eliminering längre. Hos en del patienter kan samtidig användning av verapamil och alkohol (etanol) leda till sämre eliminering av alkohol ur kroppen.

Kalciumhämmare kan nedsätta fertiliteten hos män, vilket bör beaktas om oförklarlig barnlöshet konstateras hos en man som använder kalciumhämmare. Effekten är reversibel och normaliseras efter avslutad behandling.

Särskild försiktighet ska iakttas vid användning av Verpamil till nyfödda och spädbarn, eftersom verapamil lättare kan orsaka arytmier hos dem.

Verpamil-dosen bör minskas till patienter med leversjukdom.

Man ska noggrant följa med patienter som har nedsatt njurfunktion trots att man i regel inte behöver ändra på dosen; använd depottabletter försiktigt. Behandling med Verpamil ska fortsättas under dialysbehandling.

Verapamil kan förvärra symptomen av sjukdomar med nedsatt neuromuskulär transmission, såsom *myasthenia gravis*, Lambert–Eatons syndrom samt Duchennes muskeldystrofi. Doseringen av verapamil kan behöva minskas även för patienter med nedsatt neuromuskulär transmission till följd av annan medicinering (t.ex. med muskelrelaxantia under anestesi).

Under behandling med Verpamil ska leverfunktionen kontrolleras med jämna mellanrum.

Verpamil-depottabletter innehåller hjälpämnen laktosmonohydrat 200 mg och sackaros 2,0 mg. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, fruktosintolerans, total laktasbrist, sackaros-isomaltasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier har visat att verapamil metaboliseras av cytokrom P450-enzymerna CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C18. Verapamil metaboliseras främst av CYP3A4 och är även dess inhibitor. Läkemedel som hämmar eller inducerar detta enzym kan förändra metabolismen av verapamil. Å andra sidan kan verapamil påverka metabolismen hos läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Verapamil är också ett substrat och en inhibitor för P-glykoprotein.

Samtidig användning med ivabradin är kontraindicerad, eftersom verapamil ökar ivabradins pulssänkande effekt (se avsnitt 4.3).

Förstärkta kardiovaskulära effekter (såsom AV-block, bradykardi, hypotension eller förvärrad hjärtsvikt) kan uppträda om verapamil administreras tillsammans med andra antiarytmika, såsom amiodaron, disopyramid, dofetilid, flekainid, kinidin eller betablockerare eller blodtryckssänkande läkemedel (andra blodtrycksläkemedel, klonidin, prazosin, nitrater). Patienter som får verapamil ska inte ges betablockerare intravenöst.

Verapamil hämmar dofetilids och kinidins metabolism och kan även hämma amiodarons och disopyramids metabolism. Förlängt QT-intervall har rapporterats vid samtidig användning av verapamil och dofetilid. Utveckling av hypotoni och lungödem har rapporterats hos patienter som har hypertrofisk kardiomyopati och har fått kinidin och verapamil samtidigt.

Verapamil hämmar elimineringen av atenolol i njurarna. Koncentrationerna av verapamil och metoprolol har stigit vid samtidig användning. Hos patienter med *angina pectoris* höjer verapamil koncentrationen av metoprolol i plasma (AUC stiger 32,5 % och den maximala koncentrationen C_{\max} ca 41 %). Verapamil hämmar även metabolismen för propranolol i levern. Hos patienter med *angina pectoris* ökar verapamil koncentrationen av propranolol i plasma (AUC ökar med 65 % och den maximala koncentrationen C_{\max} ca 94 %). Patienter som använder timololögondroppar och verapamil ska kontrolleras avseende biverkningar.

Verapamil kan hämma elimineringen av andra kalciumhämmare av dihydropyridintyp (via CYP3A4-inhibering).

Verapamil ökar biotillgängligheten av digoxin med ca 70 % och digoxindoserna bör halveras vid samtidig användning med verapamil. Hos friska personer höjer verapamil den maximala koncentrationen (C_{\max}) av digoxin med ca 45–53 %, jämviktskoncentrationen av digoxin (C_{ss}) med ca 42 % och AUC för digoxin med ca 52 %. Verapamil ökar även biotillgängligheten av digitoxin 25–35 % och vid samtidig användning har förlängt QT-intervall rapporterats. Verapamil minskar total clearance av digitoxin med ca 27 % och clearance på annat håll än njurarna med 29 %.

Verapamil höjer koncentrationen av prazosin i plasma. Vid samtidig användning kan additiv hypotensiv effekt förekomma. Verapamil ökar AUC för terazosin med ca 24 % och C_{\max} med ca 25 %. Vid samtidig användning kan additiv hypotensiv effekt förekomma.

Kalciumsalter minskar verapamils farmakologiska effekter.

Vid samtidig användning med ceftriaxon och klindamycin har det förekommit toxicitet hos verapamil. Klaritromycin, telitromycin och erytromycin hämmar eliminering av verapamil och kan potentiella toxiska effekter av verapamil. Rifampicin nedsätter kraftigt verapamils AUC (med ca 97 %) och C_{\max} (med ca 94 %), orala biotillgänglighet (med ca 92 %) samt effekt (men i mindre utsträckning effekten av intravenöst verapamil).

Verapamil hämmar elimineringen av karbamazepin och det har rapporterats om neurotoxiska effekter hos karbamazepin vid samtidig användning. Verapamil ökar AUC för karbamazepin med ca 46 % när det gäller behandlingsresistenta patienter med partiell epilepsi. Fenobarbital och fenytoin påskyndar levermetabolismen för verapamil och minskar dess effekt. Samtidig användning av fenytoin och verapamil kan öka toxiciteten hos fenytoin. Fenytoin och verapamil kan båda inducera tandköttshyperplasi.

Patienter som använder litium ska kontrolleras noga om de också får verapamil. Ökade neurotoxiska effekter av litium har rapporterats vid samtidig användning.

Kolchicin är ett substrat för både CYP3A och P-glykoprotein (P-gp). Verapamil inhiberar CYP3A och P-gp. Samtidig användning av kolchicin och verapamil kan orsaka förhöjda nivåer av kolchicin på grund av att verapamil inhiberar P-gp och/eller CYP3A. Samtidig användning rekommenderas inte.

Verapamil ger en lindrig ökning (med ca 15 %) av biotillgängligheten av imipramin. Farmakodynamiska interaktioner är möjliga med fluoxetin (en CYP3A4-ihibitor) och andra antidepressiva läkemedel som är substrat för CYP3A4, såsom nefazodon, sertindol, sertralin och venlafaxin. Postural hypotension kan förstärkas vid samtidig användning av tricykliska antidepressiva eller neuroleptika.

Ketokonazol hämmar metabolismen av verapamil. Effekterna av itraconazol och flukonazol har inte undersökts men är troligen likartade.

Verapamil ökar avsevärt den totala exponeringen för många antineoplastiska läkemedel såsom doxorubicin, paklitaxel, tamoxifen, cyklofosamid eller toremifen vid samtidig användning. Verapamil ökar även totala exponeringen för ciklosporin. Både ciklosporin och verapamil kan orsaka tandköttshyperplasi.

Verapamil potentierar den antitrombotiska effekten av acetylsalicylsyra. Acetylsalicylsyra kan i stora doser minska verapamils antihypertensiva effekt.

Vid administrering av 150 mg dabigatranetexilat (substrat för P-glykoprotein) samtidigt med oralt verapamil, höjdes C_{\max} och AUC för dabigatran. Storleken av denna höjning varierar med administreringstidpunkt och läkemedelsform av verapamil. Exponeringen för dabigatran ökade vid samtidig administrering av verapamil 240 mg som depotprodukt (C_{\max} höjdes ca 90 % och AUC ca 70 %).

Noggrann klinisk övervakning rekommenderas när verapamil kombineras med dabigatranetexilat och i synnerhet vid förekomst av blödning, särskilt hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Verapamil ökar mycket kraftigt totala exponeringen för midazolam, triazolam och buspiron och potentierar deras effekter. På grund av interaktioner mellan verapamil och midazolam eller triazolam sover personerna längre än vanligt och sömnen är djupare eller så vaknar de omtöcknade, vilket kan göra det svårare att t.ex. klara sig i trafiken. Fördjupad sömn kan vara skadlig för bl.a. snarkare och patienter med sömnapné. Samma typ av interaktion är sannolik även med alprazolam och zolpidem. Verapamil ökar buspironkoncentrationerna i plasma, C_{max} stiger till ca 3,4-faldigt.

Cimetidin hämmar eliminering av verapamil.

Verapamil kan hämma elimineringen av glukokortikoider vars metabolism katalyseras av CYP3A4. Liknande farmakokinetisk interaktion är möjlig även med HIV-proteasinhämmare och HIV-läkemedel av typen NNRTI. En del HIV-läkemedel, såsom ritonavir, kan öka verapamilkoncentrationerna i plasma.

Verapamil kan öka koncentrationerna av sirolimus, takrolimus och everolimus.

Inhalationsanestetika som halotan potentierar verapamils hjärtpåverkan. Verapamil förstärker effekterna av neuromuskulära blockare, såsom vekuronium. Neostigmins effekter vid reversering av neuromuskulär blockad kan försvagas under verapamilbehandling.

Verapamil hämmar elimineringen av många statiner och kan öka patienternas benägenhet för biverkningar av statiner. Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med simvastatin, atorvastatin eller lovastatin vars metabolism katalyseras av CYP3A4. Om statiner som metaboliseras av CYP3A4 används tillsammans med verapamil ska minsta effektiva statindos användas och patienten kontrolleras avseende symptom på rabdomyolys och leverskador. Verapamil ökar till exempel AUC för simvastatin ungefär 2,6-faldigt samt C_{max} ungefär 4,6-faldigt.

Verapamil ska inte användas tillsammans med cisaprid för att undvika förlängt QT-intervall.

Verapamil hämmar eliminering av teofyllin (halveringstiden för eliminering förlängs med 20–30 %).

Sildenafil och verapamil ska användas med försiktighet. Arytmier och hypotension har beskrivits vid samtidig användning av dessa.

Sulfipyrazon påskyndar verapamils eliminering och potentierar verapamils hämmande effekt på blodplättarnas aktivitet. Sulfipyrazon ökar oral clearance av verapamil ungefär trefaldigt och reducerar biotillgängligheten med ca 60 %. Verapamils blodtrycksnedsättande effekt kan försämrats.

Administrering av dantrolennatrium till patienter som använder verapamil har orsakat hyperkalemi och hjärtmuskelförlamning hos människor.

Johannesört kan sänka koncentrationerna av verapamil.

Etanol och verapamil potentierar varandras effekter. Verapamil hämmar elimineringen av etanol.

Grapefruktjuice ökar biotillgängligheten av verapamil med en tredjedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Verapamil passerar placentan och har uppmätts i blod från navelsträngen efter förlossning. Verapamil har använts under profylaktisk behandling mot för tidig födsel, men det har inte rapporterats om förlängd förlossning eller ökat behov av obstetriska interventioner. Jämförande undersökningar av verapamils säkerhet under graviditet eller förlossning har emellertid inte gjorts och således bör

verapamil endast användas i noggrant övervägda fall när den förväntade nyttan av verapamilbehandling överstiger eventuella risker för fostret.

Amning

Verapamil passerar över i modersmjölk, men läkemedelsmängder barnet får med bröstmjölken är små och sannolikheten för att barnet får biverkningar är liten. Allergiska reaktioner inducerade av verapamil har dock beskrivits hos spädbarn vars mödrar har använt läkemedlet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I början av verapamilbehandlingen och efter doshöjningar kan det förekomma biverkningar till följd av blodtryckssänkning, såsom svindel eller yrsel. Om dessa symptom uppträder finns det anledning att avstå från aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet. Vid god behandlingskontroll påverkar verapamil inte reaktionsförmågan eller uppmärksamheten. Det bör observeras att verapamil kan orsaka att alkohol försvinner långsammare ur blodet och därmed förlänga berusningen.

4.8 Biverkningar

De flesta biverkningarna av Verpamil beror på verapamils vasodilaterande effekt och negativa inotropa effekt. Allvarliga biverkningar är sällsynta när behandling med Verpamil inleds med små doser och dosen ökas gradvis efter behov enligt rekommenderade engångs- och dagsdoser. Verpamil-tabletter och -depottabletter har en likartad biverkningsprofil.

Förstoppning kan uppträda hos upp till 30–35 % av patienterna som får tablettbehandling. Förstoppning förekommer oftast i början av behandlingen och kan förebyggas med en fiberrik kost eller milda laxermedel. Biverkningar associerade med vasodilatation är huvudvärk, rodnad och värmekänsla i huden, yrsel och ankelsvullnad; överväxt i tandköttet kan förekomma vid långvarigt bruk. Dessa vanligen lindriga biverkningar leder sällan till att behandlingen med Verpamil avslutas. Svårare biverkningar som ofta leder till minskad behandlingsdos eller avbruten behandling är bradykardi, hypotension, kongestiv hjärtsvikt, förmaks-kammarblock och till och med asystole. Dessa uppträder främst hos patienter med vänsterkammardysfunktion eller störningar i förmaks-kammaröverledningen eller som samtidigt använder betablockerare.

Följande biverkningar har förekommit vid behandling med verapamilhydroklorid:

Följande frekvenskategorier används:

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet			Tendens att få blåmärken
Immunsystemet			
Endokrina systemet			Hyperprolaktinemi
Psykiska störningar		Förvirring, depression, sömnstörningar	
Centrala och perifera nervsystemet	Svindel, huvudvärk, sömnhet	Känslstörningar	
Ögon		Synstörningar	
Öron och balansorgan		Tinnitus	
Hjärtat	Bradykardi, hjärtsvikt	AV-brott av grad I–III, hjärtklappning, takykardi	Asystole, synkope

Blodkärl	Hypotension	Ansiktsrodnad, fönstertittarsjuka	
Andnings- vägar, bröstorg och mediastinum			Bronkospasm, laryngospasm
Magtarm- kanalen	Förstoppning, dyspepsi, illamående	Muntorrhet, diarré, buksmärtor, kräkningar	Ileus, överväxt av tandköttet
Hud och subkutan vävnad	Utslag, exantem, urtikaria, klåda		Purpura (vaskulit), erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, fotosensibilitets- reaktioner, exfoliativ dermatit, angioneurotiskt ödem
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		Muskelsmärtor, muskelkramp, ledsmärtor	
Njurar och urinvägar		Ökat urineringsbehov	
Reproduktions- organ och bröstkörtel		Impotens, stänklödningar	Gynekomasti, galaktorré
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrerings- stället	Trötthet, ankelsvullnad	Bröstmärtor	
Under- sökningar		Förhöjda leverenzzymer	

Även följande biverkningar har rapporterats: överkänslighet, darrningar, extrapyramidala symptom, sinusarrest, alopecia.

Efter godkännandet för försäljning finns det en rapport om förlamning (tetrapares) förkopplat med samtidigt bruk av verapamil och kolchicin. Orsaken till förlamningen kan vara kolchicin som har passerat blod-hjärnbarriären på grund av verapamils hämning av CYP3A och P-gp. Samtidig användning av verapamil och kolchicin rekommenderas inte.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av Verpamil är ett farligt och potentiellt dödligt tillstånd. Kliniska effekter kan i regel ses 30–60 minuter efter intag av en 5–10 faldig överdos jämfört med behandlingsdosen. Effekter på centrala nervsystemet av överdoser är omtöckning, förvirring och i sällsynta fall kramper; cirkulationssvikten kan leda till koma. Illamående, kräkningar, metabol acidosis och sekundär hyperglykemi är möjliga. Det vanligaste kardiovaskulära fyndet är lågt blodtryck; bradykardi, AV-block grad I och II (ofta med eller utan ersättande rytm med Wenckebachs fenomen), AV-block grad III med fullständig atrioventrikulär dissociation, nodal ersättningsrytm och asystole är även möjliga.

Behandlingen av överdos är individuell och baserad på det kliniska tillståndet. Medicinskt kol ska ges vid upprepade tillfällen. Ifall patienten har tagit stora mängder depottabletter ska tarmsköljning övervägas eftersom frisättning och absorption av läkemedlet i tarmen kan ta längre än normalt. Hemodynamik, diures, vätske-, elektrolyt- och syra-basbalans samt blodglukos ska kontrolleras. Kalciumglukonat ska ges för att reversera blockeringen av kalciumkanaler. Kalciumglukonat korrigerar i regel hjärtmuskeldepressionen orsakad av kalciumantagonister utan att påverka sinusdepressionen och den perifera vasodilatationen. För vuxna exempelvis 10–20 ml 10 % kalciumglukonat (2,25–4,5 mmol) i.v. till en början och därefter med hastigheten 5 mmol/h. Arytmier behandlas med atropin, sympatomimetika eller pacemaker. Blodtrycket höjs med dopamin eller annan lämplig inotrop. Även glukagon kan vara till hjälp i behandlingen av hypotension och bradykardi. Verpamil elimineras inte via hemodialys. Det rekommenderas att kontinuerligt övervaka hjärtverksamheten vid överdoser av Verpamil-depottabletter. I förgiftningstillstånd där man har tagit stora mängder av en produkt med långsam frisättning bör det observeras att frisättningen och absorptionen av den aktiva substansen kan ta längre än 48 timmar. Beroende på tidpunkten för intaget kan det längs med hela mag-tarmkanalen finnas ofullständigt upplösta depottabletter som fungerar som lager av aktivt ämne.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonister, fenylalkylaminderivat, ATC-kod: C08DA01.

Verpamil (verpamilhydroklorid) är en kalciumantagonist eller en blockerare av långsamma kalciumkanaler och har även klass IV antiarytmisk effekt. Det har en fördelaktig effekt vid behandling av klassisk och vasospastisk *angina pectoris*, supraventrikulära takyarytmier och förhöjt blodtryck. Dessutom kan det användas för sekundärprevention efter en akut hjärtinfarkt. Verpamils farmakologiska effekter bygger huvudsakligen på reglering av det transmembranösa flödet av kalciumjoner i blodkärlsväggarna och hjärtmuskelcellerna.

Verpamilhydroklorid är ett fenylalkylaminderivat. I Verpamil-tabletter, -depottabletter och -injektionsvätska är verpamil ett racemat av l-formen och d-formen; som kalciumantagonist är l-enantiomeren 10–18 gånger mer potent än d-enantiomeren.

Verpamils huvudsakliga fysiologiska effekt är att hämma det transmembranösa kalciumflödet i hjärtmuskelcellerna och blodkärlsväggarnas muskelceller utan påverkan på kalciumkoncentrationerna i serum. Den exakta mekanismen för verpamils hämning av kalciumflödet är inte känd. Verpamil-depottabletternas effekt varar i allmänhet ca 12–24 timmar.

Genom att minska kalciumkoncentrationen i hjärtmuskelcellerna och blodkärlsväggarnas muskelceller nedsätter verpamil hjärtmuskeln kontraktionsaktivitet (negativ inotrop effekt) samt vidgar kransartärerna och de perifera artärerna. Vid vasospastisk *angina pectoris* förbättrar relaxering av kransartärerna och hämning av koronarspasmer blodcirkulationen och syreförsörjningen i hjärtmuskelvävnaden. Perifer vasodilatation reducerar det perifera kärlmotståndet, det systemiska blodtrycket och flödesmotståndet i vänster kammare, vilket i sin tur leder till minskad tonus i hjärtmuskelväggen och minskat syrebehov i hjärtmuskelvävnaden. Vid normal kammarfunktion är

följderna av verapamils negativa inotropa effekter små. Även hos hjärtsjuka är hjärtats pumpresultat i regel oförändrat då minskat flödesmotstånd i vänster kammare kompenserar nedsatt kontraktionsaktivitet; endast vid svår hjärtsvikt kan pumpresultatet försämrans.

Hämrat flöde av kalciumjoner i hjärtvävnaden förlänger refraktärtiden och hämmar förmaks-kammaröverledningen. På normal sinusrytm har det i regel ingen effekt utom hos äldre och patienter med sick sinus-syndrom. Varken den normala aktionspotentialen i förmaken eller retledningen i kamrarna förändras. Refraktärtiden för impulsen i den extra ledningsbanan kan förkortas.

Verapamil kan förlänga PQ-intervallet i EKG, vilket vanligen har samband med verapamilkoncentrationen i plasma (särskilt i början av behandlingen). Verapamil har knappt någon effekt på QRS-komplexets varaktighet eller QT-tiden.

Utöver hemodynamiska och elektrofysiologiska effekter har verapamil visats ha en direkt skyddande effekt under hjärtmuskelschemi, vilket delvis kan bero på verapamilens antiaterogena effekter och hindrande effekt på trombocyternas ihopklumpning. Verapamil har även en lokal bedövningseffekt. Verapamil verkar inte ha någon effekt på blodflödet i njurarna eller den glomerulära filtreringshastigheten, utsöndringen av natrium eller vatten, reninaktiviteten i plasma eller koncentrationen av renin-angiotensin-aldosteronsystemets komponenter. Verapamil sänker inte glukostoleransen eller insulinaktiviteten hos diabetiker. Man vet även att verapamil antagoniserar prostaglandin E₂, vilket kan öka syntesen av prostacyclin i blodkärlens inre väggar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en enkeldos av Verpamil-tabletter absorberas ca 90 % av verapamilhydrokloriden snabbt i mag-tarmkanalen. På grund av omfattande förstapassagemetabolism i levern (katalysering via CYP3A4-enzym) är den systemiska tillgängligheten endast 10–20 % av en enkeldos. Vid långtidsanvändning minskar förstapassagemetabolismen och den relativa biotillgängligheten ökar till 20–35 %. På grund av stereosektiv förstapassagemetabolism är biotillgängligheten för d-verapamil mer än dubbelt så stor som hos l-verapamil. I jämvikt är biotillgängligheten hos Verpamil 200 mg depottabletter i samma klass som hos en vanlig tablett. Födointag nedsätter inte absorptionen nämnvärt. Funktionsstörningar i levern kan ge en avsevärd ökning av biotillgängligheten av oralt verapamil.

Maximal verapamilkoncentration i plasma uppnås i regel efter 1–2 timmar för filmdragerade tabletter och efter 3–5 timmar för depottabletter. Effektens duration för filmdragerade tabletter är 8–10 timmar, för depottabletter 12–24 timmar och efter administrering i.v. mindre än 2 timmar. Intraindividella och interindividella verapamilkoncentrationer varierar avsevärt.

Distribution

Verapamil distribueras i stor utsträckning ut i olika kroppsdelar; den genomsnittliga distributionsvolymen är 4–7 l/kg. Distributionsvolymen för l-verapamil är större än för d-verapamil. Större distributionsvolymen har konstaterats hos patienter med hjärt-kärl-, njur- eller leversjukdom. Verapamil passerar över i hjärn-ryggmärgsvätska och bröstmjölk samt över till placentan.

Hos människan är cirka 90 % av verapamil bundet till plasmaproteiner (albumin och dessutom till α 1-syraglykoprotein). Graden av bindning beror i regel inte på plasmakoncentrationen. Bindningen till proteiner är dock stereosektiv: 94 % av d-verapamil är bundet medan endast 88 % av l-verapamil är bundet. I den fria koncentrationen av enantiomerer är det således en tvåfaldig skillnad.

Metabolism

Verapamil metaboliseras i stor utsträckning i levern katalyserat av CYP3A4, främst via N-dealkylering och O-demetylering. Huvudmetaboliten är norverapamil, vars plasmakoncentration kan ligga på samma nivå som verapamil. I metaboliseringen finns det stora skillnader mellan olika individer på grund av en omfattande förstapassagemetabolism. l-enantiomeren metaboliseras snabbare

än d-verapamil. Vid långtidsanvändning av verapamil kan förstapassagemetabolismen minska och leverenzymerna mätas.

Eliminering

Verapamils elimineringskinetik sker i två eller tre steg. Halveringstiden för terminalsteget varierar mellan 2 och 8 timmar efter en oral enkeldos. Efter upprepade doser förlängs halveringstiden till 4 ½–12 timmar. Halveringstiden för eliminering är inte stereospecifik. Under fem dygn utsöndras 70 % av eliminerat verapamil i urinen och 16 % elimineras via avföringen. Mindre än 4 % utsöndras oförändrat.

Egenskaper hos patienter

Hos patienter med leversjukdom har det noterats att biotillgängligheten av oralt verapamil ökar, bindningen till plasmaproteiner minskar och distributionsvolymen ökar, clearance minskar och halveringstiden förlängs. Hos patienter med njursjukdom förändras verapamils kinetik i regel inte. Varken hemodialys, hemofiltration eller peritonealdialys påverkar verapamils eller norverapamils eliminering – således behövs inga extra doser under dialysdagar.

Hos äldre patienter kan total clearance och distributionsvolymen minska och den maximala verapamilkoncentrationen i plasma öka (mer hos kvinnliga patienter än hos manliga patienter), eventuellt till följd av nedsatt förstapassagemetabolism. Hos spädbarn ligger clearance på samma nivå som hos vuxna, men verapamil metaboliseras annorlunda.

Effekterna av verapamil uppträder 1–2 timmar efter en oral dos. De maximala effekterna av oral medicinering uppträder oftast inom två dygn efter påbörjad behandling, men för en del individer kan det ta längre. Akut antiarytmisk effekt kräver i regel en plasmakoncentration på minst 100 ng/ml. Mellan verapamilkoncentrationen och blodtryckssänkningen har inget statistiskt samband konstaterats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en tvåårig studie på råttor där upp till 12 gånger större doser än den största rekommenderade humandosen användes, konstaterades inget som tyder på karcinogenitet av verapamil. Ames tester visade ingen mutagen effekt.

I studier på mushonor, där en upp till 5 ½ faldig dos (jämfört med den största rekommenderade humandosen) gavs med mat, observerades ingen fertilitetsnedsättning. Reproduktiva studier på kaniner och råttor har inte visat någon ökad risk för missbildning. Hos råttor konstaterades dock långsam fostertillväxt och ökad fosterdödlighet.

I långtidsstudier av toxicitet på Beagle-hundar har verapamilhydroklorid orsakat linsförändringar och t.o.m. grå starr med doser 3–6 gånger större än humandosen. Studier på råttor visade inte motsvarande effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Polyakrylatdispersion 30 %

Talk

Magnesiumstearat

Ricinolja, hydrerad

Filmdragering:

Hypromellos

Sackaros

Makrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk, HDPE-skruvlock, 30 och 100 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9018

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.5.1985
Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.7.2020