

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verpamil 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg verapamiilihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

80 mg tabletti: Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 60 mg ja sakkaroosia 0,45 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

80 mg tabletti: Valkoinen, kupera, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, Ø n. 9 mm, koodi VL 80.

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
- Supraventrikulaaristen takyarytmioiden hoito
- 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 pitempään käytettäessä. Tämä voi edellyttää annoksen pienentämistä parin viikon kuluttua käytön aloittamisesta. Päivittäisen kokonaisannoksen ei tulisi ylittää 480 mg suun kautta otettuna.

Ruokailu ei vaikuta verapamiilin imeytymiseen, joten tabletit voi ottaa ruuan kanssa tai aterioiden välillä riittävän nestemäärän kera.

Aikuiset

Angina pectoris: Aikuisilla aloitusannos on 80 mg kolme tai neljä kertaa päivässä. Annostusta voidaan lisätä viikoittain (epästabiilissa anginassa päivittäin), kunnes toivottu kliininen vaikutus saavutetaan. Tavanomainen päivittäinen ylläpitoannos aikuisille vaihtelee välillä 240–480 mg kolmeen tai neljään annokseen jaettuna.

Hypertensio: Aikuisille aloitusannos on 80 mg kolme kertaa päivässä. Annostusta voidaan lisätä

viikoittain, kunnes toivottu kliininen vaikutus saavutetaan. Tavanomainen päivittäinen ylläpitoannos aikuisille vaihtelee välillä 240–480 mg kahteen tai kolmeen annokseen jaettuna.

Arytmiat: Toistuvan paroksysmaalisen supraventrikulaarisen takykardian estohoidossa tavanomainen annos aikuisille ja nuorille on 240–480 mg päivässä jaettuna kolmeen tai neljään annokseen. Kammiotaajuuden hillintään kroonisen eteislepatuksen tai eteisvärinän yhteydessä aikuisille tavanomainen päiväännos on 240–320 mg kolmeen tai neljään annokseen jaettuna. Maksimaalinen antiarytmiavaikutus on yleensä todettavissa kahden vuorokauden kuluessa tietyn annostuksen aloittamisesta.

Sydäninfarktin jälkeinen sekundaaripreventio: Hoidon voi aikaisintaan aloittaa toisella infarktin jälkeisellä viikolla. Tavallinen annostus aikuisille on 120 mg kolmesti vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriiset potilaat

Lapsille verapamiilia voi antaa 2–8 mg/kg vuorokaudessa 2–4 osa-annokseen jaettuna. Tavanomainen vuorokausiannos imeväisikäisille on 4–10 mg kehon painokiloa kohti 2–3 annokseen jaettuna ja 1–14 vuotiaille lapsille 3–6 mg kehon painokiloa kohti 2–3 annokseen jaettuna.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

4.3 Vasta-aiheet

- Digitalisintoksikaatio
- Kompensoimaton sydämen vajaatoiminta
- Vaikea vasemman kammion vajaatoiminta (keuhkolaskimon kiilapaine yli 20 mmHg tai vasemman kammion ejektiofraktio alle 20–30 %)
- Vaikea hypotensio (systolinen paine alle 90 mmHg) tai kardiogeeninen sokki
- II–III asteen AV-katkos (ilman toimivaa tahdistinta)
- Sick sinus -oireyhtymä (ilman toimivaa tahdistinta)
- Merkittävä bradykardia
- Eteislepatus tai -värinä liittyneenä ylimääräiseen johtorataan (Wolff-Parkinson-Whiten ja Lown-Ganong-Levinen oireyhtymät)
- 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 mieheissä todetaan selittämätön lapsettomuus. Vaikutus on palautuva ja korjaantuu täysin lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Erytyistä varovaisuutta on noudatettava Verpamil-valmisteen käytössä vastasyntyneille ja imeväisikäisille, koska heillä verapamiili saattaa herkemmin aiheuttaa rytmihäiriöitä.

Verpamil-valmisteen annostusta tulisi vähentää potilaille, joilla on maksasairaus.

Potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, tulee seurata tarkkaan, vaikkakaan annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa. 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-tabletit sisältävät apuaineena laktoosimonohydraattia 60 mg ja sakkaroosia 0,45 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-entsyymin välityksellä ja on myös sen inhibiittori. Lääkeaineet jotka estävät tai indusoivat tätä entsyymiä voivat muuttaa verapamiilin metaboliaa. Toisaalta verapamiili voi vaikuttaa CYP3A4-entsyymin 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 dihydropyridiinityyppisten kalsiumsalpaajien eliminaatiota (CYP3A4-inhibition kautta).

Verapamiili lisää digoksiinin biologista hyötyosuutta n. 70 % ja digoksiiniannokset on syytä puolittaa normaaleista samanaikaisesti verapamiilin kanssa käytettynä. Terveissä henkilöissä verapamiili nostaa digoksiinin huippupitoisuutta (C_{max}) noin 45–53 %, digoksiinin vakaan tilan pitoisuutta (C_{ss}) noin 42 % ja digoksiinin AUC:ta noin 52 %. Verapamiili lisää myös 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 maksametaboliaa ja heikentävät verapamiilin tehoa.

Fenytoiininkin toksisuutta samanaikainen verapamiilin käyttö voi lisätä. Fenytoiini ja verapamiili

voivat molemmat indusoida ienhyperplasiaa.

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

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

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

Ketokonatsoli hidastaa verapamiilin metaboliaa. 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. Asetyylisalisyylihappon suurina annoksina voi heikentää verapamiilin antihypertensiivistä tehoa.

Kun 150 mg dabigatraanieteksiläätettä (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 lääkemuodon mukaan. Kun verapamiilia annettiin 120 mg välittömästi vapauttavana valmisteena tunti ennen dabigatraanieteksiläätteen kerta-annosta, suureni dabigatraanin C_{max} -arvo 180 % ja AUC-arvo 150 %. Kun verapamiilia annettiin 2 tuntia dabigatraanieteksiläätteen jälkeen, ei havaittu merkittävää dabigatraanialtistuksen muutosta (C_{max} -arvo suureni noin 10 % ja AUC-arvo 20 %).

Tarkkaa kliinistä seuranta suositellaan, kun verapamiilia annetaan yhdistelmähoitona dabigatraanieteksiläätteen 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 katalysoimien metaboloituvien glukokortikoidien eliminaatiota. Samanlainen farmakokineettinen yhteisvaikutus on mahdollinen myös HIV-proteaasi-inhibiittorien ja NNRTI-tyyppisten HIV-lääkkeiden kanssa. Eräät HIV-lääkkeet, kuten ritonaviri, voivat nostaa plasman verapamiilipitoisuuksia.

Verapamiili voi nostaa sirolimuusin, takrolimuusin ja everolimuusin pitoisuuksia.

Inhalaatioanestetit kuten halotaani potensioivat verapamiilin sydänvaikutuksia. Verapamiili voimistaa hermolihasliitoksen salpaajien kuten vekuroniumin vaikutuksia. Neostigmiinin vaikutus

hermolihaskriisin 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 ja maksavaurion 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 %).

Verapamiilin ja metformiinin samanaikainen antaminen saattaa heikentää metformiinin tehoa.

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

Sulfiniipyraatsoni nopeuttaa verapamiilin eliminaatiota ja potensoi verapamiilin verihäiriöiden toimintaa heikentäviä vaikutuksia. Sulfiniipyraatsoni 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 sydänlihaskriinää 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 ennen aikaisen synnytyksen estohoidon aikana, mutta synnytyksen pidentymistä tai obstetristen interventioiden tarpeen lisääntymistä ei ole raportoitu. Vertailevia tutkimuksia verapamiilin turvallisuudesta raskauden tai synnytyksen aikana ei kuitenkaan ole tehty, ja näin ollen verapamiilia tulisi käyttää vain tarkoin punnituissa tapauksissa, kun verapamiilihoidon odotettu hyöty ylittää mahdolliset sikiön 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 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 Verpamil-valmisteen 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 häiriöitä eteis-kammiojohtumisessa, tai jotka samanaikaisesti käyttävät beetasalpaajia.

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt verapamiilihydrokloridihoidon yhteydessä:

Haittavaikutusten yleisyyssluokat 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 |
| 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, eksfoliativinen dermatiitti, angioneuroottinen edeema |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Lihaskipu, lihaskrampit, nivelkipu | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Lisääntynyt virtsaamistarve | |
| Sukupuolielimet | | Impotenssi, kuukautisten | Gynekomastia, |

| | | | |
|---|-----------------------------|----------------------------|--------------|
| ja rinnat | | tiputteluvuoto | galaktorrhea |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Väsymys, nilkkojen turvotus | Rintakipu | |
| Tutkimukset | | Maksaentsyymien kohoaminen | |

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Verapamiiliin 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. Akuutti hengitysvajausoireyhtymä, pahoinvointi, oksentelu, metabolinen asidoosi ja sekundaarinen hyperglykemia ovat mahdollisia. Tyypillisin kardiovaskulaarilöydös on alhainen verenpaine; bradykardia, I ja II asteen eteiskammioikatkos (usein Wenckebachin ilmiö korvaavan rytmin kera tai ilman), III asteen eteiskammioikatkos, johon liittyy täydellinen eteiskammiodissosiaatio, nodaalinen korvausrytmi ja asystole ovat myös mahdollisia.

Yliannostuksen hoito on yksilöllistä pohjautuen kliiniseen tilaan. Lääkehiiltä annetaan toistuvasti. 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 sydänlihaskontractiivisuutta vaikuttamatta sinussolmukkeeseen depressioniin 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 inotropilla. Myös glukagonista voi olla apua hypotension ja bradykardian hoidossa. Verapamiili ei poistu hemodialyysissä. Jatkuva sydämen toiminnan monitorointi on suositeltavaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumkanavan salpaajat; 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 fenyylialkyyliamiinijohdos. Verpamil-tableteissa 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-tablettien vaikutus kestää yleensä 8–10 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 sydänlihaseinämän jännitykseen ja sydänlihaskudoksen vähentyneeseen hapentarpeeseen. Normaalin kammiofunktion yhteydessä verapamiilin negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen seuraukset ovat vähäisiä. Sydänsairailakin sydämen pumppaustulos pysyy yleensä muuttumattomana, kun vasemman kammion virtausvastuksen väheneminen kompensoi supistumisvireyden heikkenemisen; ainoastaan vaikean vajaatoiminnan yhteydessä sydämen pumppaustulos saattaa heikentyä.

Estynyt kalsiumionien virtaus sydänkudoksessa pidentää refraktaariaikaa ja hidastaa eteis-kammiojohtumista. Normaaliin sinusrytmiin sillä ei yleensä ole vaikutusta, paitsi vanhuksissa ja potilaissa, joilla on sick sinus -oireyhtymä. Normaali eteisten aktiopotentiaali tai kammionsisäinen johtuminen eivät muutu. Ylimääräisen johtoradan ennakkojohtumisen 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. Inhaloidulla verapamiililla on todettu olevan keuhkoputkia laajentava vaikutus. Verapamiilin myös tiedetään antagonisoivan prostaglandiini E₂:ta, mikä saattaa lisätä prostasyklinin synteesiä 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 systeemisen 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. 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 verapamiili-pitoisuudet 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-selkäydinnesteseen ja rintamaitoon sekä läpäisee istukan.

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Verapamiilin eliminaatiokinetiikka on kaksi- tai kolmevaiheinen. Terminaalivaiheen puoliintumisaika vaihtelee 2–8 tuntiin 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

Maksasairaisissa on todettu suun kautta otetun verapamiilin biologisen hyödynnettävyyden lisääntyvän, sitoutumisen plasman proteiineihin vähentyvän ja jakaantumistilavuuden kasvavan, puhdistuman vähenevän ja puoliintumisajan pitenevän. Munuaissairaisissa 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 jakaantumistilavuus 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.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti

Selluloosa, mikrokiteinen

Liivate

Magnesiumstearaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Sakkarooosi

Titaanidioksidi (E171)

Polysorbaatti 80

Glyseroli 85 %

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

80 mg tabletti: HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki; 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

80 mg tabletti: 6960

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

80 mg tabletti:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.10.1974

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Verpamil 80 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 80 mg verapamilhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

80 mg tablett: En tablett innehåller laktosmonohydrat 60 mg och sackaros 0,45 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad (tablett).

80 mg tablett: Vit, konvex, rund, filmdragerad tablett, Ø ca 9 mm, kod VL 80.

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 högt blodtryck
- Sekundärprevention efter hjärtinfarkt hos patienter utan hjärtsvikt när betablockerare är olämpliga
- Behandling av supraventrikulära takyarytmier
- Profylaktisk behandling av paroxysmal supraventrikulär takykardi
- Reduktion av kammarfrekvensen hos patienter med kroniskt förmaksfladder eller förmaksflimmer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Eftersom verapamilhydroklorids metabolism i levern varierar individuellt och halveringstiden förlängs efter upprepad administrering 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 480 mg vid oralt intag.

Föda påverkar inte verapamils absorption och tabletterna kan således tas med mat eller mellan måltider med en tillräcklig mängd vätska.

Vuxna

Angina pectoris: Startdos för vuxna är 80 mg tre eller fyra gånger dagligen. Dosen kan ökas veckovis (vid instabil angina dagligen) tills önskad klinisk effekt nås. Vanlig daglig underhållsdos för vuxna varierar mellan 240–480 mg fördelat på tre eller fyra doser.

Hypertoni: Startdos för vuxna är 80 mg tre gånger dagligen. Dosen kan ökas veckovis tills önskad klinisk effekt nås. Vanlig daglig underhållsdos för vuxna varierar mellan 240–480 mg fördelat på två eller tre doser.

Arytmier: Vanlig dos för vuxna och ungdomar vid profylaktisk behandling av upprepad paroxysmal supraventrikulär takykardi är 240–480 mg dagligen fördelat på tre eller fyra doser. Vanlig dagsdos för vuxna för reduktion av kammarfrekvensen vid kroniskt förmaksfladder eller förmaksflimmer är 240–320 mg dagligen fördelat på tre eller fyra doser. Maximal antiarytmisk effekt kan i regel konstateras inom två dygn efter att behandling med en viss dos har inletts.

Sekundärprevention efter hjärtinfarkt: Behandling kan påbörjas tidigast den andra veckan efter en infarkt. Vanlig dos för vuxna är 120 mg tre gånger dagligen.

Äldre patienter

Hos äldre patienter försämras i allmänhet första passage-metabolismen av verapamil och biotillgängligheten ökar, mer hos kvinnliga patienter än hos manliga patienter. Detta kan kräva användning av mindre doser än normalt för äldre patienter.

Pediatrik population

Verapamil kan ges i dosen 2–8 mg/kg/dygn fördelat på 2–4 doser. Vanlig dygnsdos för spädbarn är 4–10 mg/kg kroppsvikt fördelat på 2–3 doser och för 1–14-åriga barn 3–6 mg/kg kroppsvikt fördelat på 2–3 doser.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkar i regel inte verapamils farmakokinetik. Behandlingssvaret hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion ska dock följas vid långvarig användning. Verapamil elimineras inte via hemodialys, peritonealdialys eller hemofiltration – således behövs inga extra doser under dialysdagarna.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion påverkar kraftigt verapamils farmakokinetik. 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
- Grav vänsterkammarsvikt (kiltrycket i arteria pulmonalis överstiger 20 mmHg eller ejektionsfraktion i vänster kammare understiger 20–30 %)
- Svår hypotoni (systoliskt tryck under 90 mmHg) eller kardiogen chock
- AV-block av grad II och 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

Verpamil kan orsaka asymtomatiskt AV-block grad I och 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 symtomatisk hjärtsvikt.

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

Patienter med mild eller måttlig hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet. Hjärtsvikten ska vara kompenserad innan behandling med verapamil påbörjas. Verapamildosen ska minskas eller behandlingen avslutas om tecken på hjärtsvikt uppkommer.

Patienter med 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 aortastenosis eller aortaklaffförträngning (hos dessa patienter reducerar inte nedsättning av perifer resistens afterload och cardiac output kan försämrats påtagligt).

Hos äldre 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 manlig fertilitet, vilket bör beaktas om oförklarlig barnlöshet konstateras hos en man som använder kalciumhämmare. Effekten är reversibel och normaliseras efter avslutad behandling.

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

Verpamildosen bör minskas till patienter med leversjukdom.

Patienter med nedsatt njurfunktion ska följas noga även om doseringen i regel inte behöver ändras. Behandling med Verpamil ska fortsättas under dialysbehandling.

Verapamil kan förvärra symtomen av sjukdomar med nedsatt neuromuskulär transmission, så som *myasthenia gravis*, Lambert-Eaton syndrom samt Duchennes muskeldystrofi. Doseringen av verapamil kan behöva minskas även för patienter med nedsatt neuromuskulär överföring till följd av annan medicinering (t.ex. med muskelrelaxantia under anestesi)

Under behandling med Verpamil ska leverfunktionen kontrolleras med jämna mellanrum.

Verpamil-tabletterna innehåller hjälpämnet laktosmonohydrat 60 mg och sackaros 0,45 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 huvudsakligen av CYP3A4 och är även dess inhibitor. Läkemedel som hämmar eller inducerar detta enzym kan förändra verapamils metabolism. 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, hypotoni 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 *angina pectoris*-patienter ökar verapamil koncentrationen av metoprolol i plasma (AUC ökar med 32,5 % och den maximala koncentrationen C_{max} cirka 41 %). Verapamil hämmar även propranolols levermetabolism. Hos *angina pectoris*-patienter ökar verapamil koncentrationen av propranolol i plasma (AUC ökar med 65 % och den maximala koncentrationen C_{max} med cirka 94 %). Patienter som använder timololögonddroppar 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 av digoxin (C_{max}) med cirka 45–53 %, jämviktskoncentrationen av digoxin (C_{ss}) med cirka 42 % och AUC för digoxin med cirka 52 %. Verapamil ökar även biotillgängligheten av digitoxin med 25–35 % och vid samtidig användning har förlängt QT-intervall rapporterats. Verapamil minskar total clearance av digitoxin med cirka 27 % och clearance på annat håll än njurarna med 29 %.

Verapamil ökar prazosinkoncentrationen i plasma. Vid samtidig användning kan additiv hypotensiv effekt förekomma. Verapamil ökar AUC för terazosin med cirka 24 % och C_{max} med cirka 25 %. Vid samtidig användning kan additiv hypotensiv effekt förekomma.

Kalciumsalter minskar verapamils farmakologiska effekter.

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

Verapamil hämmar elimineringen av karbamazepin och neurotoxiska effekter av karbamazepin har rapporterats vid samtidig användning. Verapamil ökar AUC för karbamazepin med cirka 46 % när det gäller behandlingsresistenta patienter med partiell epilepsi. Fenobarbital och fenytoin påskyndar verapamils levermetabolism och minskar verapamils effekt.

Toxicitet även av fenytoin kan öka vid samtidig användning av verapamil. Fenytoin och verapamil kan båda inducera gingival hyperplasi.

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

Kolkicin ett substrat både för CYP3A och P-glykoprotein (P-gp). Verapamil hämmar CYP3A och P-

gp. Vid samtidig användning av verapamil och kolkicin kan den verapamil-inducerade hämningen av P-gp och/eller CYP3A leda till ökade koncentrationer kolkicin. Samtidig användning rekommenderas inte.

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

Ketokonazol hämmar verapamils metabolism. Effekterna av itraconazol och flukonazol har inte undersökts men de 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 den totala exponeringen för ciklosporin. Både ciklosporin och verapamil kan orsaka gingival hyperplasi.

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

När 150 mg dabigatranetexilat (ett substrat för p-glykoprotein) samadministrerades med oralt verapamil ökade C_{max} och AUC för dabigatran, men storleksordningen på denna förändring varierade beroende på vid vilken tidpunkt och i vilken formulering verapamil administrerades. När verapamil 120 mg tablett med omedelbar frisättning administrerades en timme före administrering av en enkeldos med dabigatranexilat, ökade dabigatrans C_{max} med cirka 180 % och AUC med cirka 150 %. Ingen betydelsefull förändring av dabigatranexponering observerades när verapamil gavs två timmar efter dabigatranexilat (ökning av C_{max} med cirka 10 % och AUC med cirka 20 %).

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

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

Cimetidin hämmar eliminering av verapamil.

Verapamil kan hämma eliminering av glukokortikoider vars metabolism katalyseras av CYP3A4. Liknande farmakokinetisk interaktion är möjlig även med HIV-proteasinhistorer 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 blockerare, 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 symtom 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 %).

Samtidig administrering av verapamil med metformin kan minska effekten av metformin.

Sildenafil och verapamil ska användas med försiktighet. Arytmier och hypotoni 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 cirka 60 %. Verapamils blodtrycksnedsättande effekt kan försämrast.

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

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 förlossning, men varken förlängd förlossning eller ökat behov av obstetriska interventioner har rapporterats. 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 de 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 behandling med verapamil och efter dosökningar kan det förekomma biverkningar till följd av blodtryckssänkning, såsom yrsel och svindel. Om dessa symtom uppträder finns det anledning att avstå från aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet. Vid god behandlingskontroll påverkar verapamil inte reaktionsförmågan och uppmärksamheten. Det bör observeras att verapamil kan göra att alkohol försvinner långsammare ur blodet och förlänger 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 tablettbehandlade patienter. Förstoppning förekommer oftast i början av behandlingen och kan förebyggas med fiberhaltig kost eller milda laxativer. Biverkningar associerade med vasodilatation är huvudvärk, rodnad och värmekänsla i

huden, yrsel och ankelsvullnad; gingival hyperplasi kan förekomma vid långvarig användning. 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, hypotoni, kongestiv hjärtsvikt, förmaks-kammarblock och även asystole. Dessa uppträder främst hos patienter med vänsterkammardysfunktion eller störningar i förmaks-kammaröverledningen eller 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 |
| Endokrina systemet | | | Hyperprolaktinemi |
| Psykiska störningar | | Förvirring, depression, sömnrubbnings | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Svindel, huvudvärk, sömnighet | Känselförändringar | |
| Ögon | | Synstörningar | |
| Öron och balansorgan | | Tinnitus | |
| Hjärtat | Bradykardi, hjärtsvikt | AV-block av grad I–III, hjärtklappning, takykardi | Asystoli, synkope |
| Blodkärl | Hypotoni | Ansiktsrodnad, fönstertittarsjuka | |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | Bronkospasm, laryngospasm |
| Magtarmkanalen | Förstoppning, dyspepsi, illamående | Muntorrhet, diarré, buksmärtor, kräkningar | Ileus, gingival hyperplasi |
| Hud och subkutan vävnad | Utslag, exantem, urtikaria, klåda | | Purpura (vaskulit), erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, fotosensibilitetsreaktioner, exfoliativ dermatit, angioneurotiskt ödem |
| Muskulo-skeletala systemet och bindväv | | Muskelsmärtor, muskelkramper, ledsmärtor | |
| Njurar och urinvägar | | Ökat urineringsbehov | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | Impotens, stänklödningar | Gynekomasti, galaktorré |
| Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället | Trötthet, ankelsvullnad | Bröstsmärtor | |
| Undersökningar | | Förhöjda leverenzym | |

Dessutom har följande biverkningar rapporterats: överkänslighet, skakningar, extrapyramidala symtom, sinusarrest, alopeci.

Efter godkännandet för försäljning finns det en rapport om förlamning (tetrapares) i samband med samtidig användning 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 verapamil är ett livshotande och potentiellt dödligt tillstånd. Kliniska effekter kan i regel ses 30–60 minuter efter intag av en 5–10-faldig överdos jämfört med behandlingsdosen. Effekterna av överdosering på centrala nervsystemet är omtöckning, förvirring och i sällsynta fall kramper; cirkulationssvikten kan leda till koma. Akut andnödssyndrom, 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.

Överdoser ska behandlas individuellt baserat på det kliniska tillståndet. Medicinskt kol ska ges vid upprepade tillfällen. Om patienten har tagit stora mängder depottabletter ska tarmsköljning övervägas eftersom frisättning och absorption av läkemedlet i tarmen kan ta längre tid 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 hjärtmuskelsdepressionen orsakad av kalciumantagonister utan att påverka sinusdepressionen och den perifera vasodilatationen. För vuxna till exempel 10–20 ml 10 % kalciumglukonat (2,25–4,5 mmol) i.v. till att börja med och därefter med hastigheten 5 mmol/timme. Arytmier behandlas med atropin, sympatomimetika eller pacemaker. Blodtryckshöjning med dopamin eller annan lämplig inotrop. Även glukagon kan vara till hjälp vid behandling av hypotoni och bradykardi. Verapamil elimineras inte via hemodialys. Kontinuerlig övervakning av hjärtverksamheten rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonister; fenyalkylaminderivat; ATC-kod: C08DA01.

Verpamil (verapamilhydroklorid) 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. Verapamils farmakologiska effekter bygger huvudsakligen på reglering av det transmembranösa flödet av kalciumjoner i blodkärlsväggarna och hjärtmuskelcellerna.

Verapamilhydroklorid är ett fenyalkylaminderivat. I Verpamil-tabletterna är verapamil ett racemat av l-formen och d-formen; som kalciumantagonist är l-enantiomeren 10–18 gånger mer potent än d-enantiomeren.

Verapamils huvudsakliga fysiologiska effekt är att hämma det transmembranösa kalciumflödet i hjärtmuskelcellerna och blodkärlsväggarnas muskelceller utan påverkan på kalciumkoncentrationerna i serum. Den exakta mekanismen för verapamils hämning av kalciumflödet är inte känd. Verpamil-tabletternas effekt varar i allmänhet 8–10 timmar.

Genom att minska kalciumkoncentrationen i hjärtmuskelcellerna och blodkärlsväggarnas muskelceller nedsätter verapamil 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 ringa. 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 påverkar knappast alls QRS-komplexets duration eller QT-tiden.

Förutom hemodynamiska och elektrofysiologiska effekter har verapamil visats ha en direkt skyddseffekt under hjärtmuskelischemi, vilken delvis även kan bero på verapamils antiaterogena och trombocythämmande effekter. Verapamil har även en lokal bedövningseffekt. Verapamil förefaller inte påverka blodflödet i njurarna eller den glomerulära filtreringshastigheten, utsöndringen av natrium eller vatten, reninaktiviteten i plasma eller koncentrationen av komponenter i renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Verapamil nedsätter inte glukostoleransen eller insulinaktiviteten hos diabetiker. Inhalerat verapamil har konstaterats ha en bronkdilaterande effekt. Verapamil är även känt för att antagonisera prostaglandin E₂, vilket kan öka prostacyklinsyntesen i blodkärlens inre väggar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av en enkeldos med Verpamil-tabletter absorberas cirka 90 % av verapamilhydroklorid snabbt i magtarmkanalen. På grund av en omfattande första passage-metabolism i levern (katalysering via CYP3A4) är den systemiska tillgängligheten endast 10–20 % av en enkeldos. Vid långtidsanvändning minskar första passage-metabolismen och den relativa biotillgängligheten av verapamil ökar till 20–35 %. På grund av stereoselektiv första passage-metabolism är biotillgängligheten av d-verapamil mer än dubbelt större än av l-verapamil. 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. Intraindividuell och interindividuell verapamilkoncentration 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-syragykoprotein). Graden av bindning beror i regel inte på plasmakoncentrationen. Bindningen till proteiner är dock stereoselektiv: 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 första passage-metabolism. l-enantiomeren metaboliseras snabbare än d-verapamil. Vid långtidsanvändning av verapamil kan första passage-metabolismen 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 faeces. 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 första passage-metabolism. 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 mösshonor, där en upp till 5,5-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 till och med 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

Cellulosa, mikrokristallin

Gelatin

Magnesiumstearat

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Filmdragering:

Hypromellos

Sackaros

Titandioxid (E171)

Polysorbat 80

Glycerol 85 %

Magnesiumstearat

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

80 mg tablett: HDPE-burk, HDPE-skruvkork; 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1

02200 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

80 mg tablett: 6960

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

80 mg tablett:

Datum för det första godkännandet: 30.10.1974

Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.11.2023