

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isoptin retard 120 mg depottabletti
Isoptin retard 240 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine on verapamiilihydrokloridi.
Yksi depottabletti sisältää joko 120 mg tai 240 mg verapamiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Valmisteen kuvaus:

120 mg: Valkoinen, kalvopäälystetty, kaksoiskupera, Ø 10 mm. Kaiverrus toisella puolella '120 SR' ja toisella 'Knoll'.

240 mg: Vaalean vihreä, päälystetty, jakourteellinen kapselitabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Isoptin retard on tarkoitettu aikuisten kroonisen stabiilin ja epästabiilin angina pectoriksen hoitoon (cresendoangina, lepoangina), vasospastisen angina pectoriksen hoitoon (Prinzmetal-in angina, variantti angina) sekä sydäninfarkt-in jälkeisen angina pectoriksen hoitoon potilailla, joilla ei ole sydämen vajaatoimintaa ja joille beetasalpaajat eivät sovi.

Lisäksi Isoptin retard on tarkoitettu toistuvien paroksysmaalisten supraventrikulaaristen takykardioiden estohoitoon, kammiotaajuuden harventamiseen kroonisessa eteisvärinässä tai eteislepatuksessa sekä lievän ja keskivaikean hypertonian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksilöllinen. Suun kautta.

Aikuiset:

Hypertonia: 120 mg–240 mg 1–2 kertaa vuorokaudessa. Aluksi 120 mg päivittäin, mikäli potilas ei ole käyttänyt verapamiilivalmisteita aiemmin tai hänellä on esim. heikentynyt maksan toiminta tai maksakirroosi. Maksan vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa verapamiilin vaikutus vahvistuu ja pitkittyy taudin vakavuudesta riippuen. Annosta voidaan suurentaa 240 mg:aan kerran vuorokaudessa, mikä on yleensä riittävän tehokas annos. Jos hoitovastetta ei saavuteta viikon kuluessa, annos voidaan suurentaa korkeintaan 240 mg:aan 2 kertaa vuorokaudessa.

Angina pectoris: 120 mg–240 mg 2 kertaa vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista, jos potilaan maksan tai munuaisten toiminta ei ole huonontunut.

Pediatriset potilaat: Isoptin retard depottabletteja ei suositella lapsille.

Munuaisten vajaatoiminta: Saatavissa olevat tiedot on esitetty kohdassa 4.4. Isoptin retardia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta ja heitä tulee seurata tarkasti hoidon aikana.

Maksan vajaatoiminta: Potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta, lääkkeen poistuminen elimistöstä on hidastunut riippuen vajaatoiminnan asteesta. Tämä tehostaa ja pitkittää verapamiilin vaikutusta. Sen takia annos tulee säätää erityisen huolellisesti potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta ja alussa tulee käyttää pieniä annoksia (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Depottabletit tulee ottaa kokonaisina nesteen kera, mieluummin aterian yhteydessä tai pian sen jälkeen. 240 mg depottabletit voidaan puolittaa, mutta niitä ei saa pureskella tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys verapamiilihydrokloridille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotensio (systolinen paine < 90 mmHg) tai kardiogeeninen sokki
- II tai III asteen AV-katkos (ilman toimivaa tahdistinta)
- ‘Sick sinus’-oireyhtymä (ilman toimivaa tahdistinta)
- sydämen vajaatoiminta, jossa ejektiofraktio on alle 35 % ja/tai keuhkolaskimon kiilapaine on yli 20 mmHg (ellei sydämen vajaatoiminta ole sekundäärinen verapamiililla hoidettavalle supraventrikulaariselle takykardialle)
- eteislepatus tai -värinä liittyneenä ylimääräiseen johtorataan esim. WPW- ja LGL-oireyhtymät. Annettaessa verapamiilia näille potilaille riskinä on, että potilaille kehittyä kammiotakyarytmia mukaan lukien kammiovärinä.
- käyttö yhdessä ivabradiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä verapamiilia akuutissa sydäninfarktissa, johon liittyy bradykardia, merkittävä hypotensio tai vasemman kammion vajaatoiminta.

Hoidettaessa verenpainetautia verapamiililla täytyy potilaan verenpainetta mitata säännöllisesti.

Verapamiili vaikuttaa AV- ja sinussolmukkeeseen ja pidentää AV johtumisaikaa. Verapamiilia tulee käyttää varoen, koska se voi aiheuttaa II tai III asteen AV-katkoksen kehittyminen (vasta-aihe) tai pahentaa I asteen eteis-kammiokatkosta, jotka vaativat verapamiilin annon lopettamisen ja tarvittavan hoidon aloittamisen. Potilailla, joilla on eteislepatus/-värinä liittyneenä ylimääräiseen johtorataan (esim. WPW-syndrooma), saattaa johtuminen osittain poikkeavia ratoja pitkin lisääntyä ja kehittyä kammiotakykardia.

Verapamiili vaikuttaa AV- ja sinussolmukkeeseen ja voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa II- tai III asteen AV-katkoksen, bradykardiaa ja pahimmillaan asystoliaa. Tämä on

todennäköisempää potilailla, joilla on 'Sick sinus'-oireyhtymä, joka on yleisempää vanhuksilla.

Muilla kuin 'Sick sinus'-oireyhtymää sairastavilla potilailla, asystoliat ovat yleensä lyhytkestoisia (pari sekuntia tai vähemmän) ja palautuminen normaaliin AV solmukkeeseen tai sinuksen rytmiin on spontaania. Jos tämä ei tapahdu nopeasti, pitää asiaankuuluva hoito aloittaa välittömästi (Katso kohta 4.8).

Beetasalpaajien ja rytmihäiriölääkkeiden yhteiskäytössä molemmat valmisteet voivat potentoida toisen kardiovaskulaarista tehoa (korkeamman asteen AV katkos, voimistunut sydämen lyöntitiheyden hidastuminen, sydämen vajaatoiminnan alkaminen ja voimistunut verenpaineen lasku). Oireetonta bradykardiaa (36 lyöntiä/minuutti), johon liittyy vaeltava tahdistus, on todettu potilaalla, joka käyttää samanaikaisesti timololisilmätippoja (beetasalpaaja) ja verapamiilihydrokloridia.

Jos verapamiilia annetaan samanaikaisesti digoksiinin kanssa, tulee digoksiinin annosta pienentää (katso kohta 4.5).

Potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja ejektiofraktio korkeampi kuin 35 %, tulee sydämen vajaatoiminnan olla kompensoitu ennen hoidon aloittamista ja myös hoidon aikana.

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

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilaalla on hermo-lihasjohtumiseen vaikuttava sairaus (myasthenia gravis, Lambert-Eaton oireyhtymä, edennyt Duchennen lihasdystrofia).

Käytettäessä samanaikaisesti HMG-CoA reduktaasin estäjien (statiinit) kanssa, katso lisätietoja kohdasta 4.5.

Vertailevissa tutkimuksissa heikentyneen munuaistoiminnan ei ole osoitettu vaikuttaneen verapamiilin farmakokinetiikkaan potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Useat tapauselostukset kuitenkin viittaavat siihen, että verapamiilia tulee käyttää varoen ja tarkan valvonnan alla potilaille, joilla on heikentynyt munuaistoiminta. Verapamiili ei poistu elimistöstä hemodialyysissä.

Käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (katso myös kohta 4.2).

Isoptin retard 120 mg depottabletti

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

Isoptin retard 240 mg depottabletti

Tämä lääkevalmiste sisältää 37,1 mg natriumia per tabletti, joka vastaa 1,9 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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 avulla. Verapamiili estää CYP3A4-entsyymiä ja P-glykoproteiinia (P-gp). Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia on raportoitu CYP3A4-entsyymin estäjien kanssa niiden aiheuttaessa

plasman verapamiilipitoisuuden suurenemisen. Sen sijaan CYP3A4-entsyymin induktorit aiheuttavat plasman verapamiilipitoisuuden pienenemisen. Tämän vuoksi potilaita tulee seurata huolella yhteisvaikutusten varalta. Verapamiilin ja ensisijaisesti CYP3A4-entsyymin kautta metaboloituvien tai P-glykoproteiinin substraattina toimivien lääkkeiden samanaikainen annostelu voi olla yhteydessä kohonneisiin lääkeainepitoisuuksiin. Tämä voi lisätä tai pidentää samanaikaisesti annetun lääkkeen terapeutista vaikutusta ja haittavaikutuksia.

Digitoksiini: Verapamiili pienentää digitoksiinin kokonaispuhdistumaa noin 27 % ja muualla kuin munuaisissa tapahtuvaa puhdistumaa noin 29 %.

Digoksiini:

Verapamiili suurentaa seerumin digoksiinipitoisuuksia, joten digitalismyrkytyksen mahdollisuus on huomioitava. Digoksiinipitoisuus tulee määrittää ja digoksiinin annosta pienentää tarpeen mukaan. Terveissä henkilöissä verapamiili suurentaa digoksiinin huippupitoisuutta (C_{max}) noin 44 %, pitoisuutta 12 tunnin kohdalla (C_{12h}) noin 53 % ja digoksiinin vakaan tilan pitoisuutta (C_{ss}) noin 44 % sekä digoksiinin AUC:ta noin 50 %.

Rytmihäiriölääkkeet, beetasalpaajat:

Verapamiili yhdistettynä beetasalpaajien, antiarytmialääkkeiden tai inhaloitavien anesteettien kanssa saattaa vahvistaa vaikutuksia sydämeen ja verisuonistoon (esim. AV-katkos, bradykardia, hypotonia, sydämen vajaatoiminta) ks. kohta 4.4. Angina pectoris -potilaiden elimistössä verapamiili suurentaa plasman metoprololipitoisuutta (AUC suurenee noin 32,5 % ja huippupitoisuus C_{max} noin 41 %) ja plasman propranololipitoisuutta (AUC suurenee noin 65 % ja huippupitoisuus C_{max} noin 94 %). Verapamiilia saaville potilaille ei saa antaa beetasalpaajia suoneen.

Flekainidi:

Verapamiili vaikuttaa hieman flekainidin plasmapuhdistumaan, alle 10 %. Flekainidilla ei ole vaikutusta verapamiilin plasmapuhdistumaan. Katso kohta 4.4.

Kinidiini:

Verapamiili yhdistettynä kinidiiniin voi aiheuttaa hypotensiota ja suun kautta annetun kinidiinin puhdistuma pienenee noin 35 %. Keuhkoödeemataapauksia on raportoitu, kun verapamiilia on annettu yhdessä kinidiinin kanssa potilaille, jotka sairastavat hypertrofista obstruktiivista kardiomyopatiaa.

Karbamatsepiini:

Verapamiili suurentaa veren karbamatsepiinipitoisuutta. Tämä saattaa lisätä karbamatsepiinin haittavaikutuksia kuten diplopiata, päänsärkyä, ataksiaa tai heitehuimausta. Verapamiili suurentaa karbamatsepiinin AUC-arvoa noin 46 %, kun kyseessä ovat hoitoon reagoimattomat osittaisia epilepsiaa sairastavat potilaat.

Almotriptaani:

Verapamiili suurentaa almotriptaanin huippupitoisuutta (C_{max}) noin 24 % ja AUC:ta noin 20 %.

Fenobarbitaali, fenytoiini:

Plasman verapamiilipitoisuudet laskevat. Fenobarbitaalia käytettäessä suun kautta annetun verapamiilin puhdistuma suurenee noin viisinkertaiseksi.

Rifampisiini:

Rifampisiini pienentää merkittävästi verapamiilin AUC-arvoa (noin 97 %), C_{\max} -arvoa (noin 94 %) ja oraalista hyötyosuutta (noin 92 %). Verapamiilin plasmakonsentraation pienentyessä sen verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä.

Siklosporiini:

Plasman siklosporiinin AUC-, C_{ss} - ja C_{\max} -arvot suurenevät noin 45 %.

Sirolimuusi, takrolimuusi, everolimuusi:

Verapamiilin samanaikainen käyttö voi suurentaa takrolimuusin pitoisuuksia. Yhteiskäytössä everolimuusin AUC-arvo suurenee noin 3,5-kertaiseksi ja C_{\max} -arvo suurenee noin 2,3-kertaiseksi ja samalla verapamiilin pienin pitoisuus (C_{trough}) suurenee noin 2,3-kertaiseksi. Yhteiskäytössä sirolimuusin AUC-arvo suurenee noin 2,2-kertaiseksi ja samalla S-verapamiilin AUC-arvo suurenee noin 1,5-kertaiseksi. Everolimuusin ja sirolimuusin pitoisuuden määrittäminen ja annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

Teofylliini:

Verapamiili pienentää teofylliinin oraalista ja systeemistä puhdistumaa noin 20 %. Tupakoitsijoilla puhdistuman pienehi vähemmän, noin 11 %.

Litium:

Verapamiilin ja litiumin samanaikaisen käytön aikana on raportoitu lisääntyntä herkistymistä litiumin vaikutuksille (neurotoksisuutta) vaikka litiumin pitoisuus seerumissa ei ole muuttunut tai suurentunut. Toisaalta verapamiilin aloittaminen on myös pienentänyt litiumin seerumipitoisuuksia potilailla, jotka ovat käyttäneet pitkäaikaisesti suun kautta muuttumattomalla annoksella litiumia. Potilaita, jotka saavat kumpaakin lääkettä, täytyy seurata huolellisesti.

Statiinit (HMG Co-A reduktaasin estäjät):

Verapamiilia käyttävien potilaiden statiinihoito (simvastatiini, atorvastatiini tai lovastatiini) tulisi aloittaa käyttäen pienintä mahdollista annosta ja suurentaen annosta tarvittaessa hoitovasteen mukaan. Jos verapamiili lisätään jo statiinia (simvastatiini, atorvastatiini tai lovastatiini) saavan potilaan hoitoon, tulisi statiinien annoksen pienentämistä harkita ja suurentaa annosta tarvittaessa uudelleen seerumin kolesterolipitoisuuden mukaan.

Fluvastatiini, pravastatiini ja rosuvastatiini eivät metaboloitu CYP3A4:n kautta ja yhteisvaikutus verapamiilin kanssa on epätodennäköinen.

Atorvastatiini:

Verapamiilin samanaikainen käyttö voi suurentaa atorvastatiinin pitoisuuksia. Atorvastatiini suurentaa verapamiilin AUC-arvoa noin 43 %.

Lovastatiini:

Verapamiilin samanaikainen käyttö voi suurentaa lovastatiinin pitoisuuksia. Lovastatiini suurentaa verapamiilin AUC-arvoa noin 63 % ja C_{\max} -arvoa noin 32 %.

Simvastatiini:

Verapamiili suurentaa simvastatiinin AUC-arvoa noin 2,6-kertaiseksi sekä C_{\max} -arvoa noin 4,6-kertaiseksi.

Pratsosiini:

Verapamiili suurentaa pratsosiinin C_{\max} -arvoa noin 40 % muuttamatta pratsosiinin puoliintumisaikaa. Samanaikaisella käytöllä voi olla additiivinen hypotensiivinen vaikutus.

Teratsosiini:

Verapamiili suurentaa teratsosiinin AUC-arvoa noin 24 % ja C_{\max} -arvoa noin 25 %. Samanaikaisella käytöllä voi olla additiivinen hypotensiivinen vaikutus.

Simetidiini:

Simetidiini suurensi R-verapamiilin AUC-arvoa noin 25 % ja S-verapamiilin AUC-arvoa noin 40 % pienentäen vastaavasti näiden aineiden puhdistumaa.

Lihasselaksantit:

Kliinisten- ja eläintutkimusten perusteella lihasrelaksanttien (kuraren kaltaisten tai depolarisoivien) vaikutus saattaa voimistua verapamiilin vaikutuksesta. Verapamiilin annoksen ja/tai lihasselaksantin annoksen pienentäminen voi olla tarpeen, kun valmisteita käytetään samanaikaisesti.

Asetosalisylihapo:

Yhteiskäytössä lisääntynyt vuototaipumus.

Verenpainelääkkeet, diureetit, vasodilataattorit:

Verapamiili voi voimistaa verenpainetta pienentävää vaikutusta.

Midatsolaami, triatsolaami:

Verapamiilia käyttävälle potilaalle ei pidä määrätä unilääkkeeksi midatsolaamia tai triatsolaamia sisältäviä valmisteita, sillä verapamiili suurentaa näiden aineiden pitoisuuksia plasmassa. 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. Verapamiili suurentaa midatsolaamin AUC-arvoa noin kolminkertaiseksi ja C_{\max} -arvoa noin kaksinkertaiseksi.

Glyburidi:

Verapamiili suurentaa glyburidin AUC-arvoa noin 26 % ja C_{\max} -arvoa noin 28 %.

Kolkisiini:

Verapamiili suurentaa kolkisiinin AUC-arvoa noin kaksinkertaiseksi ja C_{\max} -arvoa noin 1,3-kertaiseksi.

Erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini:

Yhteiskäytössä plasman verapamiilipitoisuudet voivat nousta.

Doksoribisiini:

Suun kautta annettu verapamiili suurensi doksoribisiinin huippupitoisuutta (C_{\max}) noin 61 % ja AUC:ta noin 104 % pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden veressä. Suoneen annettu verapamiili ei merkittävästi muuta doksoribisiinin farmakokinetiikkaa potilaissa, joilla on pitkälle edenneitä kasvaimia.

Buspironi:

Verapamiili suurentaa buspironin AUC-arvoa ja C_{\max} -arvo suurenee noin 3,4-kertaiseksi.

HIV-lääkkeet:

Eräät HIV-lääkkeet, kuten ritonaviiri, voivat suurentaa plasman verapamiilipitoisuuksia, johtuen metabolian estymisestä. Yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta tai verapamiilin annosta voidaan pienentää.

Imipramiini:

Verapamiili suurentaa imipramiinin AUC-arvoa noin 15 %. Aktiivisen metaboliitin, desipramiinin, pitoisuus ei muutu.

Sulfiinipyratsoni:

Sulfiinipyratsoni suurentaa verapamiilin oraalisen puhdistuman noin kolminkertaiseksi ja pienentää biologista hyötyosuutta noin 60 %. Verapamiilin verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä.

Antikoagulantit:

Dabigatraani:

Kun dabigatraanieteksiläisiä (150 mg) annettiin samanaikaisesti suun kautta annettavan verapamiilin kanssa, dabigatraanin C_{max} - ja AUC-arvot suurentuivat. Tämän muutoksen suuruus vaihtelee kuitenkin verapamiilin antoajankohdan ja lääkemuodon mukaan.

Dabigatraanialtistus suureni, kun verapamiilia annettiin 240 mg depotvalmisteena (C_{max} -arvo suureni noin 90 % ja AUC-arvo noin 70 %).

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

Muut suorat antikoagulantit:

Verapamiili saattaa lisätä suorien antikoagulanttien imeytymistä, sillä ne ovat P-glykoproteiinin substraatteja, ja myös vähentää CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvien suorien antikoagulanttien eliminaatiota. Tästä johtuen suorien antikoagulanttien biologinen hyötyosuus voi nousta.

Joidenkin tutkimusten mukaan verenvuodon riski kasvaa varsinkin potilailla, joilla on muitakin riskitekijöitä. Annosteltaessa yhdessä verapamiilin kanssa, suorien antikoagulanttien annosta voidaan joutua pienentämään (katso suorien antikoagulanttien valmisteyhteenvedosta annostusohjeet).

Muut sydänhoidot:

Ivabradiini:

Verapamiilin samanaikainen käyttö ivabradiinin kanssa on vasta-aiheista, koska ivabradiinin on todettu suurentavan verapamiilin sydämen sykettä hidastavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Metformiini:

Verapamiilin ja metformiinin samanaikainen antaminen saattaa heikentää metformiinin tehoa.

Mäkikuisma:

Mäkikuisma pienentää plasman verapamiilipitoisuuksia. Mäkikuisma pienensi R-verapamiilin AUC-arvoa noin 78 % ja S-verapamiilin AUC-arvoa noin 80 % pienentäen vastaavasti aineiden C_{max} -arvoja.

Alkoholi:

Verapamiili suurentaa plasman alkoholipitoisuutta.

Greippimehu:

Greippimehun on todettu lisäävän verapamiilin pitoisuutta plasmassa. Greippimehu suurensi R-verapamiilin AUC-arvoa noin 49 % ja S-verapamiilin AUC-arvoa noin 37 % ja vastaavasti suurensi R-verapamiilin C_{max} -arvoa noin 75 % ja S-verapamiilin C_{max} -arvoa noin 51 %. Eliminaation puoliintumisaika ja munuaispuhdistuma eivät muuttuneet. Greippimehua ei saa ottaa yhdessä verapamiilin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Verapamiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole riittävästi tietoa. Verapamiilia tulisi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos sen käytölle on riittävät perusteet.

Kulkeutuminen istukan läpi: Verapamiili läpäisee istukan; aineen pitoisuudeksi on mitattu napalaskimossa 20–92 % äidin plasmasta mitattuun pitoisuuteen verrattuna.

Imetys

Kulkeutuminen rintamaitoon: Verapamiili erittyy rintamaitoon. Niukoista tiedoista on pääteltävissä, että kun äiti käyttää verapamiilia suun kautta, lapsi saa rintamaidosta vain noin 0,1–1 % äidin saamasta annoksesta. Imetettävään lapseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi verapamiilia tulee kuitenkin käyttää imetyksen aikana vain, jos se on välttämätöntä äidin terveyden vuoksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Verenpainetta alentavan vaikutuksen takia, riippuen yksilöllisestä herkyydestä, verapamiili voi vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn ja siten kyky ajaa autoa, käyttää koneita ja työskennellä vaarallisissa tehtävissä saattaa olla heikentynyt. Tämä on syytä huomioda varsinkin hoidon alussa, annosta suurennettaessa, vaihdettaessa toisesta valmisteesta verapamiiliin ja alkoholin käytön yhteydessä. Verapamiili saattaa suurentaa veren alkoholipitoisuutta ja hidastaa alkoholin poistumista elimistöstä. Sen takia alkoholin vaikutukset voivat korostua.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja ohimeneviä ja niiden vuoksi hoito lopetetaan harvoin.

Yleisin haittavaikutus on ummetus (4–30 %). Isoptin retard -depottabletit voivat aiheuttaa varsinkin suurilla annoksilla kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia, kuten esim. AV-katkos, sinusbradykardia ja hypotensio (katso kohta 4.4). Annoksen pienentäminen voi poistaa nämä oireet.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$), Melko harvinaisen ($\geq 1/1000, < 1/100$), Harvinaisen ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	yliherkkyys
Hermosto	Yleinen	huimaus, päänsärky
	Melko harvainen	tuntoharhat
	Harvainen	vapina
	Tuntematon	ekstrapyramidaalioireet, kouristuskohtaukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	hyperkalemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvainen	sekavuus, unihäiriöt, masennus
	Harvainen	uneliaisuus
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvainen	tinnitus
	Tuntematon	kierto huimaus
Sydän	Yleinen	bradykardia, sydämen vajaatoiminta, sinusbradykardia
	Melko harvainen	I, II, III asteen AV-katkos, takykardia, palpitaatio
	Harvainen	asystolia, synkopee, purppura (vaskuliitti)
	Tuntematon	sinuspysähdys
Verisuonisto	Yleinen	hypotensio, punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	bronkospasmi, dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	ummetus, pahoinvointi
	Melko harvainen	oksentelu, vatsakivut
	Harvainen	ikenien liikakasvu
	Tuntematon	mahavaivat, ileus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	pruritus, urtikaria
	Harvainen	valonherkkyys, erythema multiforme ja Stevens-Johnsonin syndrooma, angioedeema, purppura, liihakiloilu
	Tuntematon	alopesia,

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
		makulopapulaarinen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen Harvinainen	lihaskouristukset, lihasheikkous myalgia, artralgia
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen Harvinainen	erektiohäiriö gynekomastia, galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen	perifeerinen turvotus, nilkkojen turvotus, huimaus, päänsärky, väsymys rintakipu Quincken edeema
Tutkimukset	Melko harvinainen Harvinainen	maksaentsyymien nousu veren prolaktiinipitoisuuden nousu

Kalsiumsalpaajat saattavat huonontaa miehen hedelmällisyyttä. Tämä mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos kalsiumsalpaajaa käytävällä miehellä todetaan selittämätöntä lapsettomuutta.

Ainoastaan harvoin lääkitys joudutaan lopettamaan tai vähentämään annostusta. Ummetusta esiintyy useimmiten hoidon alussa ja sitä voidaan ehkäistä kuitupitoisella ruokavaliolla tai miedoilla laksatiiveilla.

Myyntiluvan myönnön jälkeen on saatu raportti halvauksesta (tetrapareesi), joka liittyi verapamiilin ja kolkisiinin yhteiskäyttöön. Syy halvaukseen voi olla kolkisiini, joka on kulkenut veri-aivoesteen läpi verapamiilin aiheuttaman CYP3A4: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-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

Kuolemaan johtaneita yliannostustapauksia on raportoitu.

Yliannostuksen oireet: Verenpaineen aleneminen, bradykardia, sokin oireet, tajuttomuus, I ja II asteen eteiskammiokatkos (usein Wenckebachin ilmiö korvaavan rytmin kera tai ilman), III asteen eteiskammiokatkos, johon liittyy täydellinen eteiskammiodissosiaatio; asystolia, hyperglykemia, tokkuraisuus ja metabolinen asidoosi, akuutti hengitysvajausoireyhtymä.

Hoito tulisi pääasiallisesti olla elintoimintoja tukevaa. Parenteraalisesti annettua kalsiumia, beetasympatomimeettejä ja mahahuuhtelua on käytetty yliannostuksen hoidossa. Asystole tulee hoitaa käyttäen tavanomaisia hoitoja, kuten beetasympatomimeettejä (esimerkiksi isoproterenoli hydrokloridia) muita vasopressoreita tai käyttää elvytystä.

Myrkytystapauksissa, joissa on otettu suuria määriä vaikuttavaa ainetta hitaasti vapauttavaa valmistetta kuten Isoptin retardia, 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.

Verapamiili ei poistu elimistöstä hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodyna miikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydämeen vaikuttavat selektiiviset kalsiumkanavan salpaajat, fenyylialkyyliamiinijohdokset, ATC-koodi: C 08 DA 01

Kalsiumestäjänä verapamiili estää kalsiumionien virtausta sydämen ja verisuonten sileän lihaksiston soluihin. Verapamiili vähentää sydänlihasten hapentarvetta suoraan vaikuttamalla sydänlihassolujen energiaa vaativiin aineenvaihduntaprosesseihin ja epäsuorasti vähentämällä jälkikuormitusta. Sepelvaltimoiden sileässä lihaksistossa tapahtuvan kalsiumin eston vaikutuksesta verapamiili parantaa sydänlihaksen verenkiertoa, jopa ahtauman takaisilla alueilla, ja lievittää koronaarispasmeja.

Isoptinin verenpainetta alentava vaikutus perustuu perifeerisen verisuonivastuksen vähenemiseen ilman reflektorista sydämensykkeen nopeutumista. Verenpaine alkaa laskea jo ensimmäisenä hoitopäivänä ja vaikutus kestää koko pitkäaikaishoidon ajan. Isoptin retard sopii kaikkien hypertensio muotojen hoitoon. Lievässä tai keskivaikeassa hypertensiossa sitä käytetään ainoana lääkkeenä ja vaikeammassa hypertension muodoissa Isoptin retardia voidaan käyttää yhdessä muiden verenpainelääkkeiden – etenkin diureettien ja ACE:n estäjien – kanssa. Valmiste ei vaikuta mainittavasti verenpaineen normaaliarvoihin.

Isoptin retardilla on selvä antiarytmien vaikutus, etenkin supraventrikulaarisissa a rytmioissa. Se hidastaa impulssi johtumista eteiskammiosolmukkeessa. Tämän seurauksena sinusrytmi ja/tai eteisrytmi palautuu riippuen a rytmia tyypistä. Valmiste ei vaikuta sydämen normaaliin lyöntitiheyteen tai hidastaa sitä vain hiukan.

5.2 Farmakokinetiikka

Verapamiili hydrokloridi on raseeminen seos, joka koostuu yhtä suuresta osuudesta R-enantiomeeria ja S-enantiomeeria. Verapamiili poistuu elimistöstä suurelta osin metaboloitumalla. Norverapamiili on yksi 12:sta virtsassa havaituista metaboliiteista. Sen farmakologinen teho on 10–20 % verapamiilin tehosta ja sen osuus on 6 % poistuvasta lääkkeestä. Verapamiilin ja norverapamiilin vakaan tilan pitoisuudet ovat samansuuruisia. Jatkuvassa kerran päivässä annostelussa vakaan tilan pitoisuus saavutetaan kolmen tai neljän päivän kuluttua.

Imeytyminen

Verapamiili imeytyy nopeasti ja lähes yksinomaan ohutsuolesta. Imeytymisaste on > 90 %. Koska verapamiililla on laaja ensikierron metabolia maksassa, kerta-annoksen oton jälkeen systeeminen hyötyosuus on noin 33 % käytettäessä depottablettia. Toistuvasti otettaessa hyötyosuus suurenee noin kaksinkertaiseksi. Plasman huippupitoisuus saavutetaan 4–5 tuntia depottabletin oton jälkeen. Norverapamiilin plasman huippupitoisuus saavutetaan depottabletilla noin 5 tunnissa. Ruoka ei vaikuta verapamiilin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Verapamiili jakautuu laajasti elimistön kudoksiin ja terveillä henkilöillä jakautumistilavuus on 1,8–6,8 l/kg. Verapamiili sitoutuu plasman proteiineihin n. 90 %:sti.

Biotransformaatio

Verapamiili metaboloituu lähes täydellisesti. *In vitro* suoritettujen metabolisten tutkimusten perusteella verapamiili metaboloituu sytokromi P450 entsyymien CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C18 välityksellä. Tutkimuksessa terveillä miehillä suun kautta annettu verapamiili läpikävi laajan ensikierron metabolian maksassa. Verapamiililla tunnistettiin 12 metaboliittia, joista useita havaitaan vain erittäin pieniä pitoisuuksia. Päämetaboliitit ovat verapamiilin N ja O-dealkylaation tuotteita. Koirilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että vain yhdellä näistä metaboliiteista (norverapamiili) on olennaista farmakologista vaikutusta (noin 20% alkuperäisen valmisteeseen vaikutuksesta).

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika plasmassa peroraalisen annoksen jälkeen on 3–7 tuntia. Verapamiili ja sen metaboliitit erittyvät ensisijaisesti virtsaan. Vain 3–4 % erittyi muuttumattomassa muodossa. Annoksesta erittyi virtsaan vuorokaudessa 50 % ja 5 päivässä 70 %. Noin 3–4 % erittyi virtsaan muuttumattomana. Korkeintaan 16 % annoksesta erittyi ulosteeseen. Verapamiilin kokonaispuhdistuma on lähes yhtä suuri kuin maksan verenkierto eli noin 1 l/h/kg (vaihteluväli 0,7–1,3 l/h/kg).

Pediatriiset potilaat

Farmakokinetiikasta pediatriisilla potilailla on väin vähän tietoa. Suonensisäisen annon jälkeen verapamiilin keskimääräinen puoliintumisaika oli 9,17 tuntia ja keskimääräinen puhdistuma oli 30 l/h, joka 70 kiloosella aikuisella on 70 l/h. Suun kautta annetun annoksen jälkeen vakaan tilan plasmapitoisuus on osoittautunut hieman pienemmäksi pediatriisilla potilailla verrattuna aikuisiin.

Iäkkäät

Ikääntyminen voi vaikuttaa verenpainepotilailla verapamiilin farmakokinetiikkaan. Eliminaation puoliintumisaika saattaa olla pidentynyt iäkkäillä. Ikä ei vaikuttanut verapamiilin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta verapamiilin farmakokinetiikkaan. Tämä on havaittu tutkimuksissa vertailtaessa loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita henkilöihin, joilla on terveet munuaiset. Verapamiili ja norverapamiili eivät poistu suuressa määrin elimistöstä hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä johtuen pienemmästä puhdistumasta ja suuremmasta jakautumistilavuudesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa verapamiililla ei ole havaittu karsinogeenisuuteen tai mutageenisuuteen viittavia vaikutuksia. Kroonisen toksisuuden tutkimuksissa koirissa on todettu kataraktan kehittymistä käytettäessä suuria verapamiiliannoksia.

Kaneilla ja rotilla tehdyissä lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa ei oraalisesti annettavilla verapamiiliannoksilla 180 mg/m²/päivä ja 360 mg/m²/päivä (verrattuna ihmisen suurimpaan suositeltuun päivittäiseen altistukseen, joka on 300 mg/m²) saatu näyttöä teratogeenisuudesta. Kuitenkin rotilla ihmisten kliinistä annosta vastaava altistus (360 mg/m²) oli alkiotoksista ja hidasti sikiön kasvua ja kehitystä. Nämä vaikutukset ilmenivät emotoksisuuden yhteydessä, joka näkyi emojen vähentyneenä ruuankulutuksena ja painonmousuna. Tämän oraalisen annoksen on myös osoitettu aiheuttavan hypotensiota rotille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

120 mg: Mikrokiteinen selluloosa, natriumalginaatti, povidoni, magnesiumstearaatti, puhdistettu vesi.

Kalvopäällyste: Hypromelloosi, makrogoli 400 ja 6000, talkki, väriaine: titaanidioksidi (E171), montaaniglykolivaha.

240 mg: Mikrokiteinen selluloosa, natriumalginaatti, povidoni, magnesiumstearaatti, puhdistettu vesi.

Kalvopäällyste: Hypromelloosi, makrogoli 400 ja 6000, talkki, väriaineet: titaanidioksidi (E171), kinoliinikeltainen (E104) ja indigokarmiini (E132), montaaniglykolivaha.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei ole.

6.3 Kesto aika

120 mg: 2 vuotta

240 mg: 3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

28 ja 98 kalenteripakkaukset (läpipainolevy PVC/alumiini) pakattuina pahvikoteloon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei ole.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatri Oy
Vaisalantie 2-8
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

120 mg: 11150
240 mg: 9390

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

120 mg: 8.11.1993 / 13.10.2006
240 mg: 10.12.1986 / 13.10.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Isoptin retard 120 mg depottablett
Isoptin retard 240 mg depottablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Den aktiva substansen är verapamilhydroklorid.
En depottablett innehåller antingen 120 mg eller 240 mg verapamil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Läkemedelsbeskrivning:

120 mg: Vit, filmdragerad, bikonvex, Ø 10 mm. Märkt med '120 SR' på ena sidan och 'Knoll' på den andra.

240 mg: Ljusgrön, dragerad kapseltablett med brytskåra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Isoptin retard är indicerat för behandling av vuxna med stabil och instabil angina pectoris (crescendoangina, vilolangina), vasospastisk angina pectoris (Prinzmetals angina, variantangina) samt för behandling av angina pectoris efter hjärtinfarkt hos patienter utan hjärtsvikt när betablockerare är olämpliga.

Dessutom är Isoptin retard indicerat för profylaktisk behandling av återkommande paroxysmal supraventrikulär takykardi, reduktion av kammarefrekvensen hos patienter med kroniskt förmaksfladder eller förmaksflimmer samt för behandling av lindrig och medelsvår hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Individuell. Oralt.

Vuxna:

Hypertoni: 120 mg–240 mg 1–2 gånger dagligen. Inledningsvis 120 mg dagligen, om patienten inte använt verapamil tidigare eller om patienten t.ex. haft nedsatt leverfunktion eller levercirros. Vid nedsatt leverfunktion förstärks och förlängs effekten av verapamil beroende på sjukdomens allvarlighetsgrad. Dosen kan ökas till 240 mg en gång dagligen, vilket oftast är en tillräckligt effektiv dos. Vid uteblivet terapivar efter en vecka kan dosen ökas till högst 240 mg 2 gånger dagligen.

Angina pectoris: 120 mg–240 mg 2 gånger dagligen.

Äldre patienter: Dosjustering behövs ej om det inte föreligger nedsatt lever- eller njurfunktion.

Pediatrik population: Isoptin retard depottabletter rekommenderas ej för barn.

Nedsatt njurfunktion: Tillgängliga data presenteras i avsnitt 4.4. Isoptin retard ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion. Noggrann övervakning krävs under behandlingen.

Nedsatt leverfunktion: Läkemedlet elimineras långsammare hos patienter med nedsatt leverfunktion, beroende på grad av nedsättning. Detta förstärker och förlänger effekten av verapamil. Dosen ska därför justeras med särskild noggrannhet hos patienter med nedsatt leverfunktion och låga doser ska ges initialt (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Depottabletterna ska sväljas hela med vätska, helst i samband med måltid eller snart därefter. 240 mg depottabletter kan delas på hälft men de får inte tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot verapamilhydroklorid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hypotension (systoliskt blodtryck < 90 mmHg) eller kardiogen chock
- AV-block av grad II eller III (utan fungerande pacemaker)
- 'Sick sinus-syndrom (utan fungerande pacemaker)
- hjärtsvikt med reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (< 35 %), och/eller kiltrycket i arteria pulmonalis överstiger 20 mmHg (om inte hjärtinsufficiensen är sekundär till supraventrikulär takykardi som behandlas med verapamil)
- förmaksflimmer/-fladder i kombination med en extra ledningsbana, t.ex. Wolff-Parkinson-White-syndrom (WPW) och Lown-Ganong-Levine-syndrom (LGL). Vid administrering av verapamil till dessa patienter finns en risk för kammartakyarytmi, inklusive kammarflimmer.
- kombination med ivabradin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iaktas vid behandling med verapamil av akut hjärtinfarkt med bradykardi, betydande hypotension eller nedsatt vänsterkammarfunktion.

Regelbunden blodtrycksmätning krävs vid behandling av blodtryckssjukdom med verapamil.

Verapamil påverkar AV- och sinusknutan och medför förlängd AV-ledningstid. Verapamil ska användas med försiktighet eftersom det kan ge upphov till AV-block av grad II eller III (kontraindikation) eller en försämring av AV-block av grad I, vilka samtliga kräver utsättning av verapamil och insättning av nödvändig behandling. Hos patienter som har förmaksfladder eller förmaksflimmer med en extra ledningsbana (t.ex. WPW-syndrom) kan ökad retledning längs avvikande ledningsbanor och kammartakykardi uppkomma.

Verapamil påverkar AV- och sinusknutan och kan i sällsynta fall ge upphov till AV-block II eller III, bradykardi och i värsta fall asystoli. Detta är mer sannolikt hos patienter med Sick sinus-syndrom, vilket är vanligare hos äldre.

Patienter som inte har Sick sinus-syndrom har oftast kortvarig asystoli (högst ett par sekunder) med spontan återgång till normal rytm i AV- eller sinusknutan. Om detta inte inträffar snabbt ska adekvat behandling inledas omedelbart (se avsnitt 4.8).

Vid samtidig användning av betablockerare och antiarytmika kan båda läkemedlen förstärka den kardiovaskulära effekten av det andra (AV-block av en högre grad, kraftigare reducerad hjärtfrekvens, debut av hjärtsvikt och kraftigare blodtryckssänkning). Asymtomatisk bradykardi (36 slag/min) med vandrande pacemakerfokus har observerats hos en patient som samtidigt behandlades med timolol-ögondroppar (betablockerare) och verapamilhydroklorid.

Om verapamil ges samtidigt med digoxin ska digoxindosen reduceras (se avsnitt 4.5).

Patienter med hjärtsvikt och en ejektionsfraktion över 35 % ska ha kompenserad hjärtsvikt före och under behandling.

Försiktighet ska dessutom iaktas vid bradykardi (< 50 slag/minut) eller hypotoni (systoliskt blodtryck < 90 mmHg).

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med sjukdomar med påverkad neuromuskulär överföring (myasthenia gravis, Eaton-Lambert syndrom, framskriden Duchennes muskeldystrofi).

Vid samtidig användning av HMG-CoA reduktasinhibitorer (statiner), se avsnitt 4.5 för mer information.

Nedsatt njurfunktion har i jämförande prövningar inte visats påverka verapamils farmakokinetik hos patienter med njursvikt i slutstadiet. Flera fallbeskrivningar indikerar dock att verapamil ska användas med försiktighet och under noggrann övervakning hos patienter med nedsatt njurfunktion. Verapamil elimineras inte via hemodialys.

Ska användas med försiktighet hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se även avsnitt 4.2).

Isoptin retard 120 mg depottablett

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Isoptin retard 240 mg depottablett

Detta läkemedel innehåller 37,1 mg natrium per tablett, motsvarande 1,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-prövningar visar att verapamil metaboliseras av cytokrom P450-enzymerna CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C18. Verapamilhydroklorid hämmar P-glykoprotein (P-gp) och CYP3A4-enzymen. Kliniskt signifikanta interaktioner har rapporterats med hämmare av CYP3A4 som orsakat höjda plasmanivåer av verapamilhydroklorid. Däremot har inducerare av CYP3A4 orsakat sänkta plasmanivåer av verapamilhydroklorid. Patienter ska därför övervakas noggrant med avseende på interaktioner. Samtidig administrering av verapamil och läkemedel som primärt metaboliseras av CYP3A4 eller är P-glykoproteinsubstrat kan vara associerad med ökade läkemedelskoncentrationer. Detta kan

öka eller förlänga både terapeutisk effekt och biverkningar av det samadministrerade läkemedlet.

Digitoxin: Verapamil minskar totalclearance av digitoxin med ca 27 % och clearance på annat håll än njurarna med ca 29 %.

Digoxin:

Verapamil medför en ökning av digoxinkoncentrationen i serum, varför risken för digitalisförgiftning ska beaktas. Digoxinkoncentrationen ska bestämmas och dosen digoxin reduceras vid behov. Hos friska personer höjer verapamil den maximala koncentrationen (C_{max}) av digoxin med ca 44 %, 12-timmarskoncentrationen (C_{12h}) med ca 53 %, jämviktskoncentrationen av digoxin (C_{ss}) med ca 44 % och AUC för digoxin med ca 50 %.

Antiarytmika, betablockerare:

I kombination med betablockerare, antiarytmika eller inhalationsanestetika kan verapamil förstärka de kardiovaskulära effekterna (t.ex. AV-block, bradykardi, hypotoni, hjärtsvikt), se avsnitt 4.4. Hos patienter med angina pectoris höjer verapamil koncentrationen av metoprolol i plasma (AUC stiger ca 32,5 % och den maximala koncentrationen C_{max} ca 41 %) och koncentrationen av propranolol i plasma (AUC stiger ca 65 % och den maximala koncentrationen C_{max} ca 94 %). Patienter som behandlas med verapamil får inte ges intravenösa betablockerare.

Flekainid:

Verapamil har en mild (under 10 %) effekt på plasmaclearance av flekainid. Flekainid har ingen effekt på plasmaclearance av verapamil. Se avsnitt 4.4.

Kinidin:

Verapamil i kombination med kinidin kan ge upphov till hypotension, och clearance av peroralt intaget kinidin minskar med ca 35 %. Fall av lungödem har rapporterats vid kombinationsbehandling med verapamil och kinidin hos patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Karbamazepin:

Verapamil medför en ökad koncentration av karbamazepin i blodet. Detta kan medföra ökade biverkningar av karbamazepin, såsom diplopi, huvudvärk, ataxi eller yrsel. Verapamil medför en ökning av karbamazepins AUC-värde med ca 46 % hos patienter med partiell epilepsi där sjukdomen inte reagerar på behandling.

Almotriptan:

Verapamil ökar den maximala koncentrationen (C_{max}) av almotriptan med ca 24 % och AUC med ca 20 %.

Fenobarbital, fenytoin:

Plasmakoncentrationen av verapamil sjunker. Vid användning av fenobarbital ökar clearance av peroralt verapamil ca 5-faldigt.

Rifampicin:

Rifampicin nedsätter kraftigt verapamils AUC (med ca 97 %), C_{max} (med ca 94 %) och orala biotillgänglighet (med ca 92 %). När plasmakoncentrationen av verapamil sjunker kan dess blodtryckssänkande effekt försvagas.

Ciklosporin:

AUC, C_{ss} och C_{max} av ciklosporin i plasma ökar med ca 45 %.

Sirolimus, takrolimus, everolimus:

Vid samtidig behandling med verapamil finns risk för en ökning av takrolimusnivåerna. Vid samtidig användning ökar AUC av everolimus ca 3,5-faldigt och C_{max} ca 2,3-faldigt, samtidigt som den lägsta koncentrationen (C_{trough}) av verapamil ökar ca 2,3-faldigt. Vid samtidig användning ökar AUC av sirolimus ca 2,2-faldigt, samtidigt som AUC av S-verapamil ökar ca 1,5-faldigt. Det kan vara nödvändigt att bestämma koncentrationen och minska dosen av everolimus och sirolimus.

Teofyllin:

Verapamil minskar oral och systemisk clearance av teofyllin med ca 20 %. Hos rökare är minskningen mindre uttalad, ca 11 %.

Litium:

Ökad känslighet för litiumverkan (neurotoxicitet) har rapporterats vid samtidig användning av verapamil och litium, trots att litiumkoncentrationen i serum varken ökat eller minskat. Å andra sidan har insättning av verapamil också minskat serumkoncentrationen av litium hos patienter som länge använt oralt litium med oförändrad dos. Patienter som behandlas med både verapamil och litium ska övervakas noggrant.

Statiner (HMG-CoA reductasinhämmare):

Behandling med statiner (simvastatin, atorvastatin eller lovastatin) av verapamilbehandlade patienter bör inledas med minsta möjliga startdos, varefter dosen vid behov kan ökas utifrån terapivärdet. Vid tillägg av verapamil till patienter som redan behandlas med statiner (simvastatin, atorvastatin eller lovastatin) bör en minskning av statindosen övervägas, varefter dosen vid behov kan ökas igen utifrån kolesterolkoncentrationen i serum.

Fluvastatin, pravastatin och rosuvastatin metaboliseras inte via CYP3A4 och det är osannolikt med interaktion med verapamil.

Atorvastatin:

Vid samtidig behandling med verapamil finns risk för en ökning av atorvastatinkoncentrationen. Atorvastatin medför en ökning av AUC av verapamil med ca 43 %.

Lovastatin:

Vid samtidig behandling med verapamil finns risk för en ökning av lovastatinkoncentrationen. Lovastatin medför en ökning av AUC av verapamil med ca 63 % och av C_{max} med ca 32 %.

Simvastatin:

Verapamil medför en ca 2,6-faldig ökning av AUC av simvastatin och en ca 4,6-faldig ökning av C_{max} av simvastatin.

Prazosin:

Verapamil medför en ökning av C_{max} av prazosin med ca 40 % utan att påverka halveringstiden av prazosin. Samtidig användning kan ha additiva hypotensiva effekter.

Terazosin:

Verapamil medför en ökning av AUC av terazosin med ca 24 % och av C_{\max} med ca 25 %. Samtidig användning kan ha additiva hypotensiva effekter.

Cimetidin:

Cimetidin medförde en ökning av AUC av R-verapamil med ca 25 % och en ökning av AUC av S-verapamil med ca 40 %, med motsvarande minskning av clearance av desamma.

Muskelrelaxantia:

Kliniska prövningar och djurförsök indikerar att effekten av muskelrelaxantia (kurareliknande eller depolariserande) kan förstärkas av verapamil. Dosen av verapamil och/eller muskelrelaxantia kan behöva reduceras vid samtidig användning.

Acetylsalicylsyra:

Ökad blödningsbenägenhet vid samtidig användning.

Blodtrycksläkemedel, diuretika, vasodilaterare:

Verapamil kan förstärka den blodtryckssänkande effekten.

Midazolam, triazolam:

Läkemedel innehållande midazolam eller triazolam ska inte förskrivas som sömnmedel för verapamilbehandlade patienter, eftersom verapamil medför en ökning av plasmakoncentrationen av dessa. 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. Verapamil medför en ca 3-faldig ökning av AUC av midazolam och en ca 2-faldig ökning av C_{\max} .

Glyburid:

Verapamil medför en ökning av AUC av glyburid med ca 26 % och av C_{\max} med ca 28 %.

Kolkicin:

Verapamil medför en ca 2-faldig ökning av AUC av kolkicin och en ca 1,3-faldig ökning av C_{\max} .

Eritromycin, klaritromycin, telitromycin:

Plasmakoncentrationen av verapamil kan öka vid samtidig användning.

Doxorubicin:

Oralt verapamil medförde en ökning av den maximala koncentrationen av doxorubicin (C_{\max}) med ca 61 % och en ökning av AUC med ca 104 % hos patienter med småcellig lungcancer. Intravenöst verapamil har ingen signifikant verkan på farmakokinetiken av doxorubicin hos patienter med långt framskridna tumörer.

Buspiron:

Verapamil medför en ökning av AUC och en ca 3,4-faldig ökning av C_{\max} av buspiron.

HIV-läkemedel:

En del HIV-läkemedel, såsom ritonavir, kan öka verapamilkoncentrationerna i plasma p.g.a. hämmad metabolism. Försiktighet ska iakttas eller dosen verapamil kan reduceras vid samtidig användning.

Imipramin:

Verapamil medför en ökning av AUC av imipramin med ca 15 %. Koncentrationen av den aktiva metaboliten desipramin påverkas inte.

Sulfinpyrazon:

Sulfinpyrazon ökar oral clearance av verapamil ungefär trefaldigt och reducerar biotillgängligheten med ca 60 %. Verapamils blodtrycksnedsättande effekt kan försämrans.

Antikoagulantia:

Dabigatran:

När oralt verapamil samadministrerades med dabigatranetexilat (150 mg) ökade C_{max} och AUC av dabigatran. Storleksordningen på denna förändring varierade dock beroende på vid vilken tidpunkt och i vilken formulering verapamil administrerades. Vid administrering av verapamil 240 mg depottablett ökade dabigatranexponeringen (C_{max} ökade med cirka 90 % och AUC med cirka 70 %).

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.

Andra direktverkande antikoagulantia:

Verapamil kan leda till ökad absorption av direktverkande antikoagulantia, eftersom de är substrat för P-glykoprotein. Också elimineringen av direktverkande antikoagulantia, vilka metaboliseras av CYP3A4, kan minska. Detta kan öka biotillgängligheten av direktverkande antikoagulantia.

Vissa prövningar tyder på en ökning av blödningsrisken, speciellt hos patienter med ytterligare riskfaktorer. Vid samadministrering med verapamil kan dosen av direktverkande antikoagulantia behöva reduceras (se doseringsanvisning i produktresumén för direktverkande antikoagulantia).

Övriga kardiella läkemedel:

Ivabradin:

Samtidig användning med ivabradin är kontraindicerad på grund av ytterligare sänkning av hjärtfrekvensen vid kombination av verapamil och ivabradin (se avsnitt 4.3).

Metformin:

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

Johannesört:

Johannesört medför en minskning av plasmakoncentrationen av verapamil. Johannesört medförde en minskning av AUC av R-verapamil med ca 78 % och en minskning av AUC av S-verapamil med ca 80 %, med motsvarande minskning av C_{max} av desamma.

Alkohol:

Verapamil medför en ökning av plasmakoncentrationen av alkohol.

Grapefruktjuice:

Grapefruktjuice har noterats öka plasmakoncentrationen av verapamil. Grapefruktjuice medförde en ökning av AUC för R-verapamil med ca 49 % och för S-verapamil med ca 37 %, och en ökning av C_{max} av R-verapamil med ca 75 % och av S-verapamil med ca 51 %.

Elimineringstiden och njurclearance påverkades inte. Patienter som behandlas med verapamil måste undvika grapefruktjuice.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För verapamil saknas kliniska data från behandling av gravida kvinnor. I samband med graviditet bör verapamil endast användas när det är tillräckligt befogat.

Placentapassage: Verapamil passerar placentabarriären; mätningar i vena umbilicalis har visat 20–92 % av moderns plasmakoncentration.

Amning

Passage till modersmjölk: Verapamil passerar över i modersmjölk. Begränsade data visar att barnets relativa dos är endast ca 0,1–1 % av moderns orala dos. Med anledning av risken för allvarliga biverkningar hos det ammade barnet ska verapamil endast användas i samband med amning om det är nödvändigt för moderns hälsa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av dess blodtryckssänkande verkan, som varierar efter individuell känslighet, kan verapamil nedsätta patientens reaktionsförmåga och därmed förmågan att framföra fordon, använda maskiner och utföra riskfyllda arbetsuppgifter. Detta ska beaktas i synnerhet i början av behandlingen, vid dosökning, vid byte från ett annat läkemedel till verapamil och i samband med alkoholkonsumtion. Verapamil kan öka alkoholkoncentrationen i blodet och medföra en ökad elimineringstid för alkohol. Detta kan ge mer uttalad alkoholpåverkan.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är vanligen övergående och kräver sällan att behandlingen avbryts.

Den vanligaste biverkningen är förstoppning (4–30 %). Isoptin retard depottabletter kan särskilt vid höga doser ge upphov till kardiovaskulära biverkningar, t.ex. AV-block, sinusbradykardi och hypotension (se avsnitt 4.4). Dessa biverkningar kan avklinga efter en dosminskning.

Biverkningarna presenteras enligt frekvenskategori och svårighetsgrad i fallande ordning som vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	yrsel, huvudvärk
	Mindre vanliga	parestesi
	Sällsynta	tremor
	Ingen känd frekvens	extrapyramidala symtom, krampanfall

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	hyperkalemi
Psyksiska störningar	Mindre vanliga	förvirring, sömnstörningar, depression
	Sällsynta	sömnighet
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	tinnitus
	Ingen känd frekvens	vertigo
Hjärtat	Vanliga	bradykardi, hjärtsvikt, sinusbradykardi
	Mindre vanliga	AV-block av grad I, II, III, takykardi, palpitation
	Sällsynta	asystoli, synkope, purpura (vaskulit)
	Ingen känd frekvens	sinusarrest
Blodkärl	Vanliga	hypotension, rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	bronkospasm, dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga	förstoppning, illamående
	Mindre vanliga	kräkningar, magsmärtor
	Sällsynta	tandköttshypertrofi
	Ingen känd frekvens	magbesvär, ileus
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	klåda, urtikaria
	Sällsynta	ljuskänslighet, erythema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom, angioödem, purpura, överdriven svettning
	Ingen känd frekvens	alopeci, makulopapulösa utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	muskelkramper, muskelsvaghet
	Sällsynta	myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	nedsatt njurfunktion
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	erektionsstörning
	Sällsynta	gynekomasti, galaktorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Vanliga	perifert ödem, svullna fotleder, yrsel, huvudvärk,

Organsystem	Frekvens	Biverkning
administreringsstället	Mindre vanliga	trötthet
	Sällsynta	bröstsmärta
Undersökningar	Mindre vanliga	Quinckeödem
	Sällsynta	stegrade leverenzymmer
		stegrat prolaktin i blodet

Kalciumhämmare kan nedsätta fertiliteten hos män. Detta ska beaktas om oförklarlig barnlöshet konstateras hos en man som använder kalciumhämmare.

Utsättning eller dosminskning krävs sällan. Förstoppning förekommer oftast i början av behandlingen, och den kan förebyggas genom fiberrik kost eller milda laxantia.

Efter godkännande för försäljning finns det en rapport om förlamning (tetrapares) kopplat till samtidigt bruk av verapamil och kolkicin. Orsaken till förlamningen kan vara kolkicin som har passerat blod-hjärnbarriären på grund av verapamils hämning av CYP3A och P-gp. Samtidig användning av verapamil och kolkicin 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. Hälsa- 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

Det finns rapporterade överdoseringsfall med dödlig utgång.

Symtom på överdosering: Blodtrycksfall, bradykardi, symtom på chock, medvetslöshet, AV-block grad I och II (ofta med eller utan ersättande rytm med Wenckebachs fenomen), AV-block grad III med fullständig atrioventrikulär dissociation; asystoli, hyperglykemi, omtöcknad och metabolisk acidosis, akut andnödssyndrom.

Behandlingen bör främst vara livsuppehållande. Parenteralt kalcium, beta-adrenerg stimulering och ventrikeltömning har använts för att behandla överdosering. Asystoli ska behandlas med standardbehandling, såsom beta-adrenerg stimulering (t.ex. isoproterenol hydroklorid), andra vasopressorer eller återupplivning.

I fall av förgiftning där man har tagit stora mängder av en produkt med långsam frisättning av aktiva substansen såsom Isoptin retard ska man beakta att frisättningen och absorptionen av den aktiva substansen i tarmen kan ta längre än 48 timmar. Beroende på tidpunkten för intaget

kan det långs med hela mag-tarmkanalen finnas ofullständigt upplösta depottabletter som fungerar som lager av aktiv substans.

Verapamil elimineras inte via hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva kalciumhämmare med kardiell verkan, fenyalkylaminderivat, ATC-kod: C 08 DA 01

Verapamil är en kalciumhämmare vars verkan bygger på hämning av det transmembranösa flödet av kalciumjoner i blodkärlsväggarna och hjärtmuskelcellerna. Verapamil minskar direkt syrebehovet hos hjärtmuskelcellerna genom att påverka den energikrävande metabolismen hos dessa, och indirekt genom reducerad afterload. Genom kalciumhämning i kranskärlens glatta muskulatur förbättrar verapamil blodcirkulationen i hjärtat, inklusive bakom ocklusionen, och lindrar koronarspasmer.

Isoptins blodtryckssänkande verkan bygger på minskat perifert kärlmotstånd utan reflektorisk takykardi. Blodtrycket börjar sjunka redan under den första behandlingsdagen, och denna effekt består under hela långtidsbehandlingen. Isoptin retard är lämpligt för behandling av alla former av hypertension. Vid lindrig eller medelsvår hypertension används Isoptin retard ensamt, vid svårare former av hypertension kan Isoptin retard kombineras med andra blodtrycksläkemedel, i synnerhet diuretika och ACE-hämmare. Läkemedlet påverkar inte det normala blodtrycket nämnvärt.

Isoptin retard har en tydlig antiarytmisk effekt, i synnerhet vid supraventrikulära arytmier. Isoptin retard reducerar retledningshastigheten i AV-knutan. Detta medför en återställd sinusrytm och/eller förmaksrytm beroende på typ av arytm. Läkemedlet påverkar inte den normala hjärtfrekvensen, eller har endast en lindrigt reducerande effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Verapamilhydroklorid är en racemisk blandning bestående av lika delar R- och S-enantiomer. Verapamil elimineras till större del genom metabolisering. Norverapamil är en av 12 metaboliter som upptäckts i urin. Dess farmakologiska effekt är 10–20 % av verapamils effekt, och dess andel av eliminerat läkemedel är 6 %. Norverapamil och verapamil har samma jämviktskoncentration. Jämviktskoncentration efter upprepade dagliga doser nås efter tre till fyra dagar.

Absorption

Verapamil absorberas snabbt och nästan uteslutande från tunntarmen. Den absorberas till > 90 %. På grund av en omfattande första passage-metabolism i levern är den genomsnittliga systemiska tillgängligheten efter en enkeldos ca 33 % för depottabletter. Biotillgängligheten ökar ungefär 2-faldigt vid upprepade dosering. Maximal plasmakoncentration uppnås 4–5 timmar efter intag av en depottablett. Maximal plasmakoncentration av norverapamil uppnås ca 5 timmar efter intag av en depottablett. Föda har ingen påverkan på verapamils biotillgänglighet.

Distribution

Verapamil distribueras brett med en distributionsvolym mellan 1,8–6,8 l/kg hos friska individer. Ungefär 90 % av verapamil är bundet till plasmaproteinerna.

Metabolism

Verapamil metaboliseras nästan fullständigt. *In vitro*-prövningar av metabolism visar att verapamil metaboliseras av cytokrom P450-enzymerna CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C18. I en prövning med friska män genomgick oralt verapamil omfattande första passage-metabolism i levern. 12 metaboliter av verapamil identifierades, de flesta i mycket låga koncentrationer. Huvudmetaboliterna är N- och O-dealkylerade produkter av verapamil. I en prövning på hund observerades att av dessa metaboliter har endast norverapamil en väsentlig farmakologisk effekt (ca 20 % av moderssubstansens effekt).

Eliminering

Efter oral administrering är halveringstiden för eliminering i plasma 3–7 timmar. Verapamil och dess metaboliter utsöndras i första hand i urin. Endast 3–4 % utsöndras i oförändrad form. På ett dygn utsöndras i urin 50 % av dosen, på 5 dygn 70 %. Ungefär 3–4 % utsöndras i urin i oförändrad form. Upp till 16 % av en dos utsöndras via feces. Total clearance för verapamil är nästan lika högt som hepatiskt blodflöde, ca 1 l/h/kg (intervall 0,7–1,3 l/h/kg).

Pediatrik population

Begränsad information om farmakokinetiken hos den pediatrika populationen finns tillgänglig. Efter intravenös dos är genomsnittlig halveringstid av verapamil 9,17 timmar och genomsnittlig clearance var 30 l/h, medan den hos en vuxen som väger 70 kg är 70 l/h. Jämviktskoncentrationen efter oral dosering är aningen lägre hos pediatrika patienter jämfört med vuxna.

Äldre

Åldrande kan påverka verapamils farmakokinetik hos hypertensiva patienter. Halveringstiden kan förlängas hos äldre. Den antihypertensiva effekten hos verapamil verkar inte påverkas av ålder.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkar inte verapamils farmakokinetik. Detta har observerats i jämförande prövningar med patienter med njursvikt i slutstadiet och patienter med friska njurar. Verapamil och norverapamil elimineras inte nämnvärt via hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Verapamils halveringstid är förlängd hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av lägre clearance och större distributionsvolym.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prövningar på gnagare har det inte upptäckts några tecken på karcinogena eller mutagena effekter av verapamil. Grå starr har observerats i prövningar av kronisk toxicitet på hund vid höga doser av verapamil.

I reproduktionstoxikologiska prövningar på kanin och råttor sågs det inga tecken på teratogenitet vid en oral dos av verapamil på 180 mg/m²/dag respektive 360 mg/m²/dag (jämfört med den högsta rekommenderade humandosen på 300 mg/m² per dag).

Embryotoxicitet och långsam fostertillväxt och fosterutveckling sågs dock hos råttor vid

exponering motsvarande klinisk humandos (360 mg/m²). Dessa effekter observerades i samband med modertoxicitet, vilket visade sig i form av minskat födointag och viktökning. Denna orala dos har också visats medföra hypotension hos råtta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

120 mg: Mikrokristallin cellulosa, natriumalginat, povidon, magnesiumstearat, renat vatten. Filmragering: Hypromellos, makrogol 400 och 6000, talk, färgämne: titandioxid (E171), montanglykolvax.

240 mg: Mikrokristallin cellulosa, natriumalginat, povidon, magnesiumstearat, renat vatten. Filmragering: Hypromellos, makrogol 400 och 6000, talk, färgämnen: titandioxid (E171), kinolingult (E104) och indigokarmin (E132), montanglykolvax.

6.2 Inkompatibiliteter

Inga särskilda anvisningar.

6.3 Hållbarhet

120 mg: 2 år

240 mg: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

28 respektive 98 tabletter i kalenderförpackning (blisterkarta PVC/aluminium) i pappförpackning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viartis Oy
Vaisalavägen 2-8
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

120 mg: 11150

240 mg: 9390

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

120 mg: 8.11.1993 / 13.10.2006

240 mg: 10.12.1986 / 13.10.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.11.2021