

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Veramacor 2,5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 2,5 milligrammaa verapamiilihydrokloridia.

Yksi ampulli sisältää 2 millilitraa liuosta, joka sisältää 5 milligrammaa verapamiilihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, steriili ja väritön vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Veramacor-valmisteen käyttöaiheet ovat seuraavat:

- Sinusrytmien palauttaminen takykardioiden, kuten paroksysmaalisen supraventrikulaarisen takykardian, yhteydessä
- Kammiotaajuuden hidastaminen eteislepatuksen tai eteisvärinän (lukuun ottamatta WPW-oireyhtymää ja LGL-oireyhtymää, ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet), supraventrikulaaristen lisälyöntien sekä sydänlihaskemiasta johtuvien kammiolisälyöntien yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset:

Laskimoon annettavan verapamiilihydrokloridin suositusannokset ovat seuraavat:

Aloituseros: Aluksi annetaan 5 mg hitaasti (kesto noin 2 minuuttia). Potilasta valvotaan kaiken aikaa ja seurataan EKG:tä sekä verenpainetta.

Seuraavat annokset: Jos terapeuttista vaikutusta ei saavuteta, voidaan 5–10 minuutin kuluttua injisoida vielä 5 mg.

Laskimonsisäinen infuusio terapeuttisen vaikutuksen ylläpitämiseksi: 5–10 mg tunnissa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksessa, 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksessa, Ringerin liuoksessa tai muussa vastaavassa liuoksessa (pH ≤ 6,5) keskimäärin yhteensä enintään 100 mg päivässä.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Huolellinen EKG-seuranta on tarpeen, kun verapamiilihydrokloridia annetaan pediatrisille potilaille.

Aloituseros:

1–15-vuotiaat lapset

0,1–0,3 mg/painokilo (yksittäinen annos on yleensä 2–5 mg) annetaan vähintään 2 minuutin ajan laskimonsisäisenä boluksena. 5 mg:n annosta ei saa ylittää.

Seuraavat annokset:

1–15-vuotiaat lapset

Jos ensimmäisestä annoksesta ei saada riittävää vastetta, annetaan 30 minuuttia ensimmäisen annoksen jälkeen 0,1–0,3 mg/painokilo (yksittäinen annos on yleensä 2–5 mg). Yksittäinen annos saa olla enintään 10 mg.

Jos havaitaan mitään merkkejä takykardian aiheuttamasta sydämen vajaatoiminnasta (sydänlihaksen voimakas väsyminen), digitalisaatio on välttämätöntä ennen Veramacor-valmisteen antamista laskimoon.

Läkkäät potilaat

Annoksen antamisen tulee kestää vähintään 3 minuuttia haittavaikutusten riskin minimoimiseksi.

Antotapa

Vain laskimoon.

Verapamiilihydrokloridi on annettava hitaana injektiona laskimoon vähintään kahden minuutin aikana jatkuvassa sydänsähkökäyrä- ja verenpaine seurannassa.

Infuusion valmistukseen voidaan käyttää 9 mg/ml (0,9 %) fysiologista natriumkloridiliuosta, 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta taikka Ringerin liuosta.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys verapamiilihydrokloridille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Kardiogeeninen sokki.
- Sairas sinus -oireyhtymä (bradykardia-takykardiaoireyhtymä) (paitsi jos potilaalla on toimiva sydämentahdistin).
- Toisen tai kolmannen asteen AV-katkos (paitsi jos potilaalla on toimiva sydämentahdistin).
- Sydämen vajaatoiminta, jossa potilaalla on alentunut ejektiofraktio (< 35 %) ja/tai kiilapaine on yli 20 mm Hg (ellei se ole seurausta supraventrikulaarisesta takykardiasta, johon verapamiilihoito tehoaa).
- Samanaikainen beetasalpaajien laskimonsisäinen antaminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Eteisvärinä tai -lepatus liittyneenä ylimääräiseen johtorataan (esim. Wolff-Parkinson-Whiten ja Lown-Ganong-Levinen oireyhtymät). Näillä potilailla on ventrikulaarisen takyarytmian (esimerkiksi kammiovärinän) riski, jos heille annetaan verapamiilihydrokloridia.
- Raskaus, paitsi jos lääkäri katsoo hoidon välttämättömäksi.
- Vaikea-asteinen hypotensio.
- Kammiotakykardia: laskimoon annettu verapamiilihydrokloridi voi aiheuttaa hemodynaamisen tilan merkittävää huononemista ja kammiovärinää potilaille, joilla on leveäkompleksinen kammiotakykardia (QRS > 0,12). Päivystyksessä on tehtävä asianmukaisesti diagnoosi ennen hoitoa ja on osattava erottaa tila leveäkompleksisesta supraventrikulaarisesta takykardiasta.
- Antaminen yhdessä ivabradiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Akuutti sydäninfarkti

Käytettävä varoen hoidettaessa akuuttia sydäninfarktia, johon liittyy komplisoivana tekijänä bradykardia, merkittävä hypotensio tai vasemman kammion toimintahäiriö.

Sydämen johtumiskatkos/1. asteen AV-katkos/Bradykardia/Asystolia

Verapamiilihydrokloridi vaikuttaa eteis-kammiosolmukkeeseen ja sinussolmukkeeseen ja pidentää AV-johtumisaikaa. Käytettävä varoen, sillä jos potilaalle kehittyy toisen tai kolmannen asteen AV-

katkos (vasta-aihe) taikka uni-, bi- tai trifaskikulaarinen haarakatkos, verapamiilihydrokloridiannoksia ei saa antaa enempää ja tarvittaessa on aloitettava asianmukainen hoito.

Verapamiilihydrokloridi vaikuttaa eteis-kammiosolmukkeeseen ja sinussolmukkeeseen ja voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa toisen tai kolmannen asteen AV-katkoksen, bradykardian ja äärimmäisessä tapauksessa asystolian. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on sairas sinus -oireyhtymä (sinussolmukkeen sairaus), mikä on yleisempää iäkkäillä potilailla.

Sairas sinus -oireyhtymää sairastavia potilaita lukuun ottamatta asystolia on yleensä lyhytaikainen (enintään muutama sekunti) ja sydän palaa itsestään eteis-kammiosolmukerytmiin tai normaaliin sinusrytmiin. Jos näin ei tapahdu nopeasti, asianmukainen hoito on aloitettava heti. Katso kohta Haittavaikutukset.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat ja sydämen vajaatoiminnalle alttiit potilaat on kompensoitava asianmukaisesti digitaalisella ennen verapamiilihoitoa, koska se voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa tai nopeuttaa sen kehittymistä.

Erityisen suurta varovaisuutta on noudatettava seuraavissa tapauksissa:

Ensimmäisen asteen AV-katkos, bradykardia < 50 lyöntiä minuutissa, systolinen hypotensio < 90 mmHg ja ventrikulaariset takykardiat (QRS-kompleksi \geq 0,12 sekuntia).

Jos ilmenee akuutteja kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia, niitä hoidetaan kuten yliannostusta (ks. kohta 4.9).

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintapotilaat, joiden ejektiofraktio on yli 35 %, on kompensoitava ennen verapamiilihoidon aloittamista ja riittävä hoito on varmistettava kaiken aikaa.

Hypotensio

Laskimoon annettu verapamiilihydrokloridi aiheuttaa usein verenpaineen alenemisen perustason alapuolelle. Yleensä tämä on tilapäistä eikä aiheuta oireita, mutta siitä saattaa aiheutua huimausta.

Neuromuskulaarisen transmission häiriöt

Verapamiilihydrokloridia on käytettävä varoen, jos potilaalla on neuromuskulaarista transmissiota heikentävä sairaus (myasthenia gravis, Lambert-Eatonin oireyhtymä, edennyt Duchennen lihasdystrofia).

Yhdellä etenevää lihasdystrofiaa sairastavalla potilaalla on ilmoitettu hengityspysähdys verapamiilin antamisen jälkeen

Rytmihäiriölääkkeet (ks. kohta 4.5)

Digitalis

Laskimoon annettavaa verapamiilihydrokloridia on käytetty yhdessä digitalisvalmisteiden kanssa. Koska molemmat lääkkeet hidastavat AV-johtumista, potilaita on seurattava AV-katkoksen tai sykkeen liiallisen hidastumisen varalta.

Kinidiini

Verapamiilihydrokloridia on annettu laskimoon joillekin harvoille potilaille, jotka saavat kinidiiniä suun kautta. Joitakin hypotensiotapauksia on ilmoitettu suun kautta otettavaa kinidiiniä käyttäneillä potilailla, jotka saivat laskimonsisäistä verapamiilihydrokloridihoitoa.

Siksi tämän lääkeaineyhdistelmän kanssa on noudatettava varovaisuutta.

Flekainidi

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa kävi ilmi, että flekainidin ja verapamiilihydrokloridin samanaikaisella antamisella voi olla additiivisia vaikutuksia, jotka alentavat sydänlihaksen supistuvuutta, pidentävät AV-johtumista ja pidentävät repolarisaatiota.

Disopyramidi

Ennen kuin saadaan tietoja verapamiilihydrokloridin ja disopyramidin mahdollisista yhteisvaikutuksista, disopyramidia ei saa antaa 48 tuntiin ennen verapamiilihydrokloridin antamista eikä 24 tuntiin sen jälkeen.

Beetasalpaajat

Korostuneita kardiovaskulaarisia vaikutuksia (kuten korkeamman asteen AV-katkos, voimakkaampi sykkeen aleneminen, sydämen vajaatoiminnan kehittyminen ja voimakkaampi hypotensio) voi ilmetä. Yhdellä potilaalla, joka sai samanaikaisesti timololisilmätippoja (timololi on beetasalpaaja) ja suun kautta otettavaa verapamiilihydrokloridia, todettiin asymptoattinen bradykardia (36 lyöntiä minuutissa) ja eteisen vaeltava tahdistus.

Verapamiilihydrokloridia on annettu laskimoon potilaille, jotka käyttivät suun kautta otettavia beetasalpaajia. Koska molemmat lääkeaineet voivat heikentää sydänlihaksen supistuvuutta tai AV-johtumista, haitallisten yhteisvaikutusten mahdollisuus on otettava huomioon. Beetasalpaajien ja verapamiilihydrokloridin samanaikaisesta laskimoon antamisesta on aiheutunut vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta Vasta-aiheet) etenkin potilailla, joilla on vaikea-asteinen sydänlihassairaus taikka sydämen kongestiivinen vajaatoiminta tai joilla on äskettäin ollut sydäninfarkti.

Laskimoon annettavan verapamiilihydrokloridihoidon ja laskimoon annettavan beetasalpaajahoidon (esim. propranololi) antokerrat eivät saa olla liian lähekkäin (muutaman tunnin sisällä), sillä kumpikin lääke voi heikentää sydänlihaksen supistuvuutta ja AV-johtumista.

Muut erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Harvinaisissa tapauksissa verapamiilin suonensisäisestä antamisesta vastasyntyneille ja imeväisikäisille on aiheutunut vakavia hemodynaamisia haittavaikutuksia. Siksi on noudatettava varovaisuutta Veramacor-valmisteen antamisessa pienille lapsille.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka robusteissa vertailevissa tutkimuksissa on osoitettu, että munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta verapamiilin farmakokinetiikkaan potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, monet tapauskertomukset viittaavat siihen, että verapamiilia on käytettävä varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja potilaita on tällöin tarkkailtava huolellisesti.

Verapamiilia ei voi poistaa hemodialyysillä.

Maksan vajaatoiminta

On noudatettava varovaisuutta, jos tätä lääkettä käytetään vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Pieni osa verapamiilihydrokloridilla hoidetuista potilaista saa henkeä uhkaavia haittavaikutuksia, joita ovat nopea kammiotaajuus (eteislepatuksessa tai -värinäessä liittyneenä ylimääräiseen johtorataan), merkittävä hypotensio tai erittäin vakava bradykardia tai asystolia.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23mg) yhtä 2 ml:n ampullia kohti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Veramacor voidaan laimentaa infuusiota varten 9 mg/ml (0,9 %) fysiologisella natriumkloridiliuoksella tai Ringerin liuoksella. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus (ks. kohta 6.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vakavia haittavaikutuksia on esiintynyt harvinaisissa tapauksissa, kuten hoidettaessa vaikea-asteista sydänlihassairautta tai sydämen kongestiivista vajaatoimintaa sairastavia potilaita taikka äskettäin sydäninfarktin saaneita potilaita samanaikaisesti laskimonsisäisellä beetasalpaajalla tai disopyramidilla ja laskimonsisäisellä verapamiilihydrokloridilla.

Verapamiilihydrokloridi-injektion samanaikainen käyttö adrenergista aktiivisuutta vähentävien aineiden kanssa voi saada aikaan liian voimakkaan hypotensiivisen vaikutuksen.

CYP450-järjestelmään liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset

In vitro -metaboliatutkimusten perusteella verapamiilihydrokloridi metaboloituu sytokromi P450-entsyymeihin kuuluvien CYP3A4:n, CYP1A2:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP2C18:n avulla. Verapamiilin on osoitettu olevan CYP3A4-entsyymien ja P-glykoproteiinin (P-gp) inhibiittori. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia on ilmoitettu CYP3A4:n estäjien kanssa, jolloin verapamiilihydrokloridin pitoisuus plasmassa on noussut, sekä CYP3A4:n indusorien kanssa, jolloin verapamiilihydrokloridin pitoisuus plasmassa on laskenut. Siksi potilaita on seurattava lääkeseinien yhteisvaikutusten varalta. Verapamiilin antaminen sellaisen lääkeseinien kanssa, jonka tiedetään metaboloituvan pääasiassa CYP3A4:n avulla tai jonka tiedetään olevan P-glykoproteiinin substraatti, saattaa liittyä lääkeseinien pitoisuuden kohoamiseen, mikä puolestaan saattaa mahdollisesti voimistaa ja pitkittää samanaikaisesti annettavan lääkkeen sekä terapeuttisia että haitallisia vaikutuksia.

Jos verapamiilia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkeseinien kanssa, jotka alentavat sykettä ja/tai joilla on inhibitorinen vaikutus impulssien muodostumiseen ja johtumiseen (esim. beetareseptorien salpaajat, rytmihäiriölääkkeet ja inhalaatioanestetit), on seurattava mahdollisia additiivisia vaikutuksia (AV-katkos, bradykardia, hypotensio, sydämen vajaatoiminta).

Ennen kaikkea verapamiilia ei saa antaa laskimoon, jos potilas käyttää beetareseptorien salpaajia (paitsi jos potilas on tehohoidossa).

Verapamiilin verenpainetta alentava vaikutus on otettava huomioon verenpainelääkkeitä käyttävillä potilailla.

Seuraavassa taulukossa esitetään luetelo verapamiilin ja muiden lääkeaineiden mahdollisista yhteisvaikutuksista:

Samanaikaisesti käytettävä lääke	Mahdollinen vaikutus verapamiiliin tai samanaikaisesti käytettävään lääkkeeseen	Kommentti
<i>Alfasalpaajat</i>		
Pratsosiini	↑ pratsosiini C_{max} (~40 %) ei vaikutusta puoliintumisaikaan	Additiivinen hypotensiivinen vaikutus.
Teratsosiini	↑ teratsosiini AUC (~24 %) ja C_{max} (~25 %)	
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Flekainidi	Hyvin vähäinen vaikutus flekainidin plasmapuhdistumaan (<~10 %); ei vaikutusta verapamiilin plasmapuhdistumaan.	Ks. kohta 4.4.
Kinidiini	↓ kinidiinin oraalinen puhdistuma (~35 %)	Hypotensio. Hypertrofista obstruktiivista kardiomyopatiaa sairastavilla potilailla voi esiintyä keuhkoedeemaa.
<i>Astmalääkkeet</i>		
Teofylliini	↓ oraalinen ja systeeminen puhdistuma ~20 %	Puhdistuman väheneminen oli heikompaan tupakoijilla (~11%)
<i>Kouristuksia ehkäisevät lääkkeet / epilepsialääkkeet</i>		

Karbamatsepiini	↑ karbamatsepiini AUC (~46 %) vaikeahoitoista partiaalista epilepsiaa sairastavilla potilailla	Karbamatsepiinipitoisuuden kasvu. Tästä voi aiheutua karbamatsepiinin haittavaikutuksia, kuten kaksoiskuvia, päänsärkyä, ataksiaa tai huimausta.
Fenytoiini	↓ verapamiilin pitoisuus plasmassa	
Masennuslääkkeet		
Imipramiini	↑ imipramiini AUC (~15 %)	Ei vaikutusta aktiivisen metaboliitin (desipramiini) määrään
Diabeteslääkkeet		
Glibenklamidi (glyburidi)	↑ glibenklamidi C_{max} (~28 %), AUC (~26 %)	
Metformiini	Verapamiilin antaminen metformiinin kanssa voi heikentää metformiinin tehoa.	
Kihti­lääkkeet		
Kolkisiini	Kolkisiinipitoisuus mahdollisesti ↑ ↑ kolkisiini AUC (~ 2,0-kertainen) ja C_{max} (~ 1,3-kertainen)	Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu yksi verapamiilin ja kolkisiinin yhteiskäyttöön liittyvä halvaus (tetrapareesi). Syy halvaukseen voi olla kolkisiinin kulkeutuminen veri-aivoesteen läpi verapamiilin aiheuttaman CYP3A:n ja P-gp:n eston seurauksena. Verapamiilin ja kolkisiinin yhteiskäyttöä ei suositella. Kolkisiiniansiosta pitää pienentää.
Infektiolääkkeet		
Klaritromysiini	Mahdollinen ↑ verapamiilipitoisuus	
Erytromysiini	Mahdollinen ↑ verapamiilipitoisuus	
Rifampisiini	↓ verapamiili AUC (~97 %), C_{max} (~94 %), Oraalinen biologinen hyötyosuus (~92 %) annettaessa verapamiilia suun kautta.	Verenpainetta alentava vaikutus voi heikentyä.
Telitromysiini	Mahdollinen ↑ verapamiilipitoisuus	
Antineoplastiset lääkkeet		
Doksorubisiini	↑ doksorubisiini AUC (104 %) ja C_{max} (61 %) suun kautta annetulla verapamiililla	Pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla
	Ei merkittävää muutosta doksorubisiinin farmakokinetiikassa laskimoon annetun verapamiilin yhteydessä	Potilailla, joilla on pitkälle edenneitä neoplasmoja
Barbituraatit		
Fenobarbitaali	↑ verapamiilin oraalinen puhdistuma (~5-kertainen)	
Bentsodiatsepiinit ja muut anksiolyytit		

Buspironi	↑ buspironi AUC, C _{max} ~3,4-kertainen	
Midatsolaami	↑ midatsolaami AUC (~3-kertainen) ja C _{max} (~2-kertainen)	
Beetasalpaajat		
Metoprololi	↑ metoprololi AUC (~32,5 %) ja C _{max} (~41 %) rasitusrintakipupotila illa	Ks. kohta 4.4.
Propranololi	↑ propranololi AUC (~65 %) ja C _{max} (~94 %) rasitusrintakipupotila illa	
Sydänglykosidit		
Digitoksiini	↓ digitoksiinin elimistön kokonaispuhdistuma (~27 %) ja ei-renaalinen puhdistuma (~29 %)	
Digoksiini	Terveet tutkimushenkilöt: ↑ C _{max} (~44 %) ↑ digoksiini C _{12h} (~53 %) ↑ C _{ss} (~44 %) ja ↑ AUC (~50 %)	Digoksiinin annostusta tulee pienentää. Ks. kohta 4.4.
H2-reseptorin salpaajat		
Simetidiini	↑ AUC R-verapamiili (~25 %) ja S-verapamiili (~40 %) ja vastaavasti ↓ R-verapamiilin ja S-verapamiilin puhdistuma	Simetidiini vähentää verapamiilin puhdistumaa verapamiilin laskimonsisäisen antamisen jälkeen.
Immunologiset valmisteet / immuunisalpaajat		
Siklosporiini	↑ siklosporiini AUC, C _{ss} , C _{max} ~45 %	
Everolimuusi	Everolimuusi: ↑ AUC (~3,5-kertainen) ja ↑ C _{max} (~2,3-kertainen) Verapamiili: ↑ C _{trough} (~2,3-kertainen)	Everolimuusin pitoisuusmäärittelyt ja annoksen muutokset voivat olla tarpeen.
Sirolimuusi	Sirolimuusi ↑ AUC (~2,2-kertainen); S- verapamiili ↑ AUC (~1,5-kertainen)	Sirolimuusin pitoisuusmäärittelyt ja annoksen muutokset voivat olla tarpeen.
Takrolimuusi	Mahdollinen ↑ takrolimuusin pitoisuus	
Lipidipitoisuutta alentavat aineet (HMG-CoA-reduktaasin estäjät)		
Atorvastatiini	Mahdollinen ↑ atorvastatiinipitoisuus verapamiilin AUC:n lisäys (~43 %)	Verapamiilia käyttävien potilaiden hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjillä on aloitettava pienimmällä mahdollisella annoksella, jota titrataan suuremmaksi. Jos HMG-CoA-

Lovastatiini	Mahdollinen ↑ lovastatiinipitoisuus ↑ verapamiili AUC (~63%) ja C _{max} (~32%)	reduktaasin estäjää jo käyttävälle potilaalle aiotaan aloittaa verapamiilihoito, on harkittava statiiniannoksen pienentämistä ja sen uudelleentitraamista seerumin kolesterolipitoisuuden mukaan. Fluvastatiini, pravastatiini ja rosuvastatiini eivät metaboloidu CY3A4:n avulla ja niiden yhteisvaikutukset verapamiilin kanssa eivät ole yhtä todennäköisiä.
Simvastatiini	↑ simvastatiini AUC (~2,6-kertainen), C _{max} (~4,6-kertainen)	
Serotoniinireseptorin agonistit		
Almotriptaani	↑ almotriptaani AUC (~20 %) ↑ C _{max} (~24 %)	
Urikosuuriset lääkkeet		
Sulfiinipyratsoni	↑ verapamiilin oraalinen puhdistuma (~3- kertainen) Biologinen hyötyosuus (~60 %)	Verenpainetta alentava vaikutus voi heikentyä.
	Ei muutosta farmakokinetiikassa laskimoon annetun verapamiilin yhteydessä	
Antikoagulantit		
Dabigatraani	<u>Verapamiilia</u> <u>välittömästi vapauttava</u> <u>valmiste</u> ↑ dabigatraani (C _{max} enintään 180 %) ja AUC (enintään 150 %) <u>Verapamiilia</u> <u>säädellysti vapauttava</u> <u>valmiste</u> ↑ dabigatraani (C _{max} enintään 90 %) ja AUC (enintään 70 %)	Verenvuotoriski voi kasvaa. Suun kautta otettavan verapamiilin kanssa käytettävän dabigatraanin annosta voi olla tarpeen pienentää. (Katso annostusohjeet dabigatraanin etiketistä.)
Muut suun kautta annosteltavat suorat antikoagulantit (DOAC:t)	DOAC-valmisteiden absorptio kasvaa, koska ne ovat P-gp:n substraatteja, ja (mikäli oleellinen) myös Cyp3A4:n avulla metaboloituvien DOAC-valmisteiden eliminaatio vähenee, jolloin DOAC- valmisteiden systeminen biologinen hyötyosuus voi kasvaa.	Jotkin tutkimustulokset viittaavat verenvuotoriskin mahdolliseen kasvuun etenkin potilailla, joilla on muita riskitekijöitä (katso lisätiedot DOAC:n etiketistä).
Muut sydänlääkkeet		
Ivabradiini	Ivabradiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska verapamiili lisää	Ks. kohta 4.3, Vasta-aiheet.

	ivabradiinin sykettä alentavaa vaikutusta.	
HIV-lääkkeet		
Ritonaviiri	↑ plasman verapamiilipitoisuus	Joidenkin HIV-lääkkeiden, kuten ritonaviirin, metabolisen estopotentialin takia verapamiilin pitoisuus plasmassa voi kasvaa. On noudatettava varovaisuutta tai verapamiiliannosta voidaan alentaa.
Muuta		
Greippimehu	↑ R-(~49 %) ja S-(~37 %) verapamiili AUC ↑ R-(~75 %) ja S-(~51 %) verapamiili C _{max}	Ei vaikutusta eliminaation puoliintumisaikaan eikä munuaispuhdistumaan. Tämän takia greippimehua ei pitäisi nauttia verapamiilin kanssa.
Mäkikuisma	↓ R-(~78 %) ja S-(~80 %) verapamiili AUC ja vastaavat vähennykset C _{max}	
Litium		Lisääntynyttä herkkyyttä litiumille (neurotoksisuutta) on ilmoitettu samanaikaisen verapamiilihydrokloridi- ja litiumhoidon yhteydessä, jolloin seerumin litiumpitoisuus on joko pysynyt muuttumattomana tai kasvanut. Verapamiilihydrokloridin lisäämisestä on kuitenkin myös seurannut seerumin litiumpitoisuuden alenemista potilailla, jotka ovat saaneet litiumia jatkuvasti suun kautta. Näitä molempia lääkkeitä saavia potilaita on seurattava huolellisesti.
Hermosto- ja lihaskuitusta salpaavat aineet		Kliiniset tutkimustulokset ja eläinkokeiden tulokset viittaavat siihen, että verapamiilihydrokloridi saattaa vahvistaa hermosto- ja lihaskuitusta salpaavien (kuraren kaltaisten ja depolarisoivien) aineiden vaikutusta. Kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti verapamiilihydrokloridin kanssa, voi olla tarpeen pienentää verapamiilihydrokloridin ja/tai hermosto- ja lihaskuitusta salpaavan aineen annostusta.
Aspiriini		lisääntynyt verenvuototaipumus
Etanoli (alkoholi)	↑ plasman etanolipitoisuus	
Verenpainelääkkeet, diureetit, vasodilaattorit	Hypotensiivisen vaikutuksen voimistuminen	
Proteiiniin sitoutuvat lääkkeet		Koska verapamiilihydrokloridi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, sitä tulee käyttää varoen muita voimakkaasti proteiiniin sitoutuvia lääkkeitä käyttäville potilaille.
Inhalaatioanesteetit		Kun inhalaatioanesteetteja ja kalsiuminestäjiä, kuten verapamiilihydrokloridi-injektiota, käytetään samanaikaisesti, kumpikin lääke on titrattava huolellisesti liiallisen kardiovaskulaarisen depression välttämiseksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä eikä asianmukaisesti kontrolloituja tutkimustuloksia.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia.

Koska eläimillä tehtyjen lisääntymistutkimusten tulosten perusteella ei voida aina ennustaa ihmiseen kohdistuvia vaikutuksia, verapamiilia ei pidä käyttää raskauden aikana (etenkään ensimmäisellä raskauskolmanneksella), ellei lääkäri katso sitä välttämättömäksi.

Verapamiili läpäisee veri-istukkaesteen ja se voidaan havaita napalaskimoverestä synnytyksessä.

Imetys

Verapamiilihydrokloridi/metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Saatavilla olevat rajoitetut tiedot suun kautta otetusta verapamiilista ovat osoittaneet, että imeväisen suhteellinen verapamiiliannos on pieni (0,1–1 % äidin suun kautta saamasta annoksesta) ja että verapamiili saattaa sopia käytettäväksi imetyksen aikana.

Vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Imeväisiin kohdistuvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuuden takia verapamiilia saa käyttää imetyksen aikana vain, jos se on välttämätöntä äidin hyvinvoinnille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Antihypertensiivisen vaikutuksensa takia, yksilöllisestä vasteesta riippuen, verapamiilihydrokloridi saattaa vaikuttaa reaktiokykyyn niin paljon, että se heikentää kykyä kuljettaa ajoneuvoa, käyttää koneita tai työskennellä vaarallisissa oloissa. Tämä koskee etenkin hoidon alkuvaihetta, annoksen nostamista, vaihtamista toisesta lääkkeestä sekä lääkkeen käyttöä alkoholin nauttimisen yhteydessä. Verapamiili voi nostaa veren alkoholipitoisuutta ja hidastaa alkoholin poistumista elimistöstä. Siksi alkoholin vaikutukset saattavat voimistua.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat verapamiilin haittavaikutukset on ilmoitettu kliinisten tutkimusten, markkinoille tulon jälkeisen seurannan tai IV vaiheen kliinisten kokeiden yhteydessä, ja ne luetellaan elinluokittain.

Esiintymistiheydet ilmoitetaan seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$)

melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$)

hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat

päänsärky

huimaus

maha-suolikanavan häiriöt: pahoinvointi, ummetus ja vatsakipu

bradykardia

takykardia

sydämentykytys

hypotensio

punoitus

perifeerinen turvotus

uupumus.

Verapamiililla tehtyjen kliinisten tutkimusten ja markkinoille tulon jälkeisen seurannan yhteysssä ilmoitettavat haittavaikutukset

MedDRAn mukainen elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys
Hermosto	huimaus, päänsärky		parestesia, vapina	ekstrapyramidaalinen häiriö, halvaus (tetrapareesi) ¹ , kouristuskohtaukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				hyperkalemia
Psyykkiset häiriöt			uneliaisuus	hermostuneisuus
Kuulo ja tasapainoelin			tinnitus	kiertohuimaus.
Sydän	bradykardia	sydämentykytys takykardia		eteis-kammiokatkos (1°, 2°, 3°), sydämen vajaatoiminta, sydänpysähdys, bradyrytmia, sinuspysähdys, sinusbradykardia, asystolia
Verisuonisto	punoitus, hypotensio			vasodilaatio, erytromelalgia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				bronkospasmi, dyspnea
Ruuansulatuselimistö	ummetus, pahoinvointi	vatsakipu	oksentelu	vatsavaivat, ienhyperplasia, ileus
Iho ja ihonalainen kudos			liikahikoilu	angioedeema, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, alopesia, kutina, purppura, makulopapulaarinen ihottuma, urtikaria, ihottuma, eryteema
Luusto, lihaksisto ja sidekudos				nivelsärky, lihasheikkous, lihassärky
Munuaiset ja virtsatie				munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat				erektiohäiriö, maitovuoto, gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	perifeerinen turvotus	uupumus		

Tutkimukset				veren prolaktiinipitoisuuden nousu, transaminaasiarvon kohoaminen, veren alkalisin fosfataasin tason nousu, maksaentsyymiarvojen nousu
-------------	--	--	--	--

¹Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu yksi verapamiilin ja kolkisiinin yhteiskäyttöön liittyvä halvaus (tetrapareesi). Syy halvaukseen voi olla kolkisiini, joka on läpäissyt veri-aivoesteen verapamiilin aiheuttaman CYP3A:n ja P-gp:n eston seurauksena. Ks. kohta *Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset*

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

Oireet

Hypotensio, bradykardia korkean asteen eteis-kammiokatkokseen ja sinus pysähdykseen asti, hyperglykemia, sulkutila, metabolinen asidoosi ja äkillinen hengitysvajausoireyhtymä. Yliannostus on aiheuttanut kuolemia.

Hoito

On ryhdyttävä tavanomaisiin tehohoitoimenpiteisiin. Verapamiilihydrokloridia ei voi poistaa hemodialysillä.

Spesifinen vastalääke on kalsium, esim. 10–20 ml 10-prosenttista kalsiumglukonaattiliuosta (2,25–4,5 mmol) laskimoon, mikä toistetaan tarvittaessa tai annetaan jatkuvana tippainfuusiona (esim. 5 mmol/tunti). Myös seuraavat toimenpiteet voivat olla tarpeen:

Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, sinusbradykardia, asystolia: atropiini-, isoprenaliini-, orsiprenaliini- tai tahdistinhoito. Asystolia tulee hoitaa tavanomaisilla toimenpiteillä, kuten beeta-adrenergisellä stimulaatiolla (esim. isoprenaliinihydrokloridi).

Hypotensio: dopamiini, dobutamiini, noradrenaliini.

Jos sydänlihaksen vajaatoiminnan oireet jatkuvat: dopamiini, dobutamiini, tarvittaessa toistuvat kalsiuminjektiot sekä mahdollisesti muut lääkkeet, jotka lisäävät sydämen supistuvuutta isoprenaliiniin yhdistettyinä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydämeen vaikuttavat selektiiviset kalsiumkanavan salpaajat, fenyylialkyylamiinijohdokset

ATC-koodi: C08DA01.

Verapamiilihydrokloridi on valkoista tai lähes valkoista kiteistä jauhetta. Se on käytännöllisesti katsoen hajutonta ja maistuu karvaalta. Se liukenee veteen, liukenee vapaasti kloroformiin, liukenee vähän alkoholiin ja on käytännöllisesti katsoen liukenematon eetteriin.

Verapamiilihydrokloridin kemiallinen nimi on bentseeniasetonitriili, . α -[3-[2-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyli]metyyliamino]propyyli]-3,4-dimetoksi- α -(1-metyylietyyli)hydrokloridi.

Sen molekyylipaino on 491,07 ja molekyylikaava C₂₇H₃₈N₂O₄ • HCl.

Vaikutusmekanismi ja Farmakodynaamiset vaikutukset: verapamiili estää kalsiumionien sisäänvirtausta solukalvojen läpi sydämeen ja verisuonten sileisiin lihassoluihin. Sydänlihaksen hapentarve vähenee suoraan sydänlihassolun energiaa kuluttaviin metabolisiin prosesseihin kohdistuvan vaikutuksen seurauksena ja välillisesti sydämen jälkikuormituksen pienenemisen seurauksena.

Sepelvaltimoiden sileisiin lihaksiin vaikuttamalla verapamiili parantaa sydänlihaksen verenkiertoa myös poststenootisilla alueilla ja lievittää sepelvaltimospasmeja.

Nämä ominaisuudet vaikuttavat verapamiilin anti-iskeemiseen ja antianginaaliseen tehoon kaikenlaisissa sepelvaltimosairauksissa.

Verapamiililla on merkittävä sydämen rytmihäiriöitä vähentävä vaikutus erityisesti supraventrikulaarisissa rytmihäiriöissä. Se viivyyttää impulssin johtumista eteis-kammiosolmukkeessa. Tämän ansiosta sinusrytmi palautuu ja/tai kammiotaajuus normalisoituu rytmihäiriön tyypistä riippuen.

Normaalisti taajuus ei muutu tai ainoastaan alenee vähän.

Verapamiilin antihypertensiivinen vaikutus liittyy ääreisvastuksen alenemiseen ilman, että syke nousee refleksireaktiona. Jo heti ensimmäisenä hoitopäivänä verenpaine laskee, ja vaikutuksen on todettu pysyvän myös pitkäaikaisessa hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Verapamiilihydrokloridi on raseeminen seos, jossa on yhtä suuri määrä R-enantiomeeriä ja S-enantiomeeriä.

Verapamiili metaboloituu voimakkaasti. Norverapamiili on yksi 12:sta virtsassa todetusta metaboliitista. Siinä on jäljellä 10–20 % verapamiilin farmakologisesta tehosta ja sen osuus on 6 % erittyneestä lääkeaineesta. Noverapamiilin ja verapamiilin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat samanlaiset. Kun lääkettä annetaan kerran päivässä perättäisinä päivinä, vakaa tila saavutetaan kolmessa tai neljässä päivässä.

Imeytyminen

Suun kautta otetusta verapamiilista yli 90 % imeytyy nopeasti ohutsuolesta. Laskimoon ja suun kautta annetuilla kerta-annoksilla on mitattu 3–7 tunnin puoliintumisaikoja muuttumattoman aineen eliminaatiolle plasmasta. Toistuvassa käytössä biologinen hyötyosuus on noin kaksi kertaa suurempi. Ravinnon nauttimisella ei ole vaikutusta verapamiilin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Verapamiili jakautuu laajasti kehon kudoksiin. Terveillä tutkimushenkilöillä jakautumistilavuus oli 1,8–6,8 l/kg. Verapamiili sitoutuu plasman proteiiniin noin 90-prosenttisesti.

Metabolia

Verapamiili metaboloituu voimakkaasti. Metabolisten *in vitro* -tutkimusten perusteella verapamiili metaboloituu sytokromi P450-entsyymeihin kuuluvien CYP3A4:n, CYP1A2:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP2C18:n avulla. Terveillä miehillä suun kautta otettu verapamiilihydrokloridi metaboloituu voimakkaasti maksassa, Metaboliitteja on tunnistettu 12, joista useimpia on todettu vain hyvin vähäisiä määriä. Merkittävimmät metaboliitit on tunnistettu erilaisiksi verapamiilin N- ja O-dealkylaation tuotteiksi. Näistä metaboliiteista ainoastaan

norverapamiililla on mitään merkittävää farmakologista vaikutusta (noin 20 % emoyhdisteestä), mikä havaittiin koirilla tehdyssä tutkimuksessa.

Sepelvaltimotaudissa ja hypertensiossa ei todettu terapeutin vaikutuksen ja plasman pitoisuuden välistä korrelaatiota. Selvä korrelaatio plasman pitoisuuden kanssa määritettiin ainoastaan PR-väliin kohdistuvalle vaikutukselle.

Eliminaatio

Laskimoon annetun infuusion jälkeen verapamiili eliminoituu biekspontiaalisesti niin, että ensin on nopea varhaisen jakautumisen vaihe (puoliintumisaika noin neljä minuuttia) ja sitten hitaampi loppuvaiheen eliminaatiovaihe (puoliintumisaika kahdesta viiteen tuntia). Suun kautta antamisen jälkeen eliminaation puoliintumisaika on kolmesta seitsemään tuntia. Noin 50 % annetusta annoksesta eliminoituu munuaisten kautta 24 tunnin kuluessa ja 70 % viiden vuorokauden kuluessa. Enintään 16 % annoksesta poistuu ulosteen välityksellä. Noin 3–4 % munuaisten kautta erittyneestä lääkeaineesta erittyy muuttumattomana.

Verapamiilin kokonaispuhdistuma on lähes samaa luokkaa kuin maksaverenkierto, noin 1 l/h/kg (vaihteluväli: 0,7–1,3 l/h/kg).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat:

Farmakokinetiikasta pediatrisilla potilailla on rajoitetusti tietoa saatavilla. Laskimoon annetun verapamiilin puoliintumisaika oli 9,17 tuntia ja keskimääräinen puhdistuma 30 l/h, kun 70 kiloa painavalla aikuisella se on noin 70 l/h.

Suun kautta otetun lääkkeen vakaan tilan pitoisuudet plasmassa näyttävät olevan pediatrisilla potilailla jonkin verran pienempiä aikuisiin verrattuna.

Iäkkäät potilaat:

Ikääntyminen voi vaikuttaa hypertensiivisille potilaille annetun verapamiilin farmakokinetiikkaan. Iäkkäillä potilailla eliminaation puoliintumisaika voi pidentyä. Verapamiilin antihypertensiivisen vaikutuksen ei havaittu riippuvan iästä.

Munuaisten vajaatoiminta:

Heikentynyt munuaisten toiminta ei vaikuta verapamiilin farmakokinetiikkaan, mikä on osoitettu vertailututkimuksissa loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja munuaistoiminnaltaan terveillä potilailla. Verapamiili ja norverapamiili eivät merkittävästi poistu dialyysissä.

Maksan vajaatoiminta:

Verapamiilin puoliintumisaika pidentyy maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla heikomman oraalisen puhdistuman ja suuremman jakautumistilavuuden takia.

Laskimoon annetun verapamiilihydrokloridin on osoitettu metaboloituvan nopeasti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistutkimuksia on tehty kaniineilla ja rotilla, jotka ovat saaneet verapamiilia suun kautta enintään 180 mg/m²/vrk ja 360 mg/m²/vrk (vertailukohtana suurin ihmiselle suositeltu annos 300 mg/m²), eikä niistä ole saatu mitään näyttöä teratogeenisuudesta. Rotilla kuitenkin kliinistä annosta (360 mg/m²) vastaava annos aiheutti sikiökuolemia sekä hidasti sikiön kasvua ja kehitystä. Näitä vaikutuksia ilmeni emotoksisuuden yhteydessä (jota kuvasti emojen ruuankulutuksen ja painonnousun väheneminen). Tällaisen suun kautta annetun annoksen on myös osoitettu aiheuttavan rotille hypotensiota.

Raskaana oleville naisille ei kuitenkaan ole tehty riittäviä eikä asianmukaisesti kontrolloituja tutkimuksia.

Verapamiilihydrokloridin kroonisen toksisuuden yhteydessä havaitut kardiovaskulaariset löydökset ja epäselvä ienhyperplasia on otettu huomioon kohdassa 4.8 (Haittavaikutukset).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kloorivetyhappo 10 % (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Veramacor-injektio-/infuusioneste on yhteensopimaton sellaisten liuosten kanssa, joiden pH on yli 6,5. Säilyvyysyistä tämän valmisteen laimentamista natriumlaktaatti-injektio-*liuokseen* USP polyvinyylidikloridipusseissa ei suositella. Laskimoon annettavan verapamiilihydrokloridin sekoittamista albumiinin, amfoterisiini B:n, hydraalatsiinihydrokloridin tai trimetopriimin ja sulfametoksatsolin kanssa on vältettävä.

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

Veramacor 2,5 mg/ml injektio-/infuusionesteen, liuos kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys 0,05 mg/ml ja 0,5 mg/ml pitoisuuteen laimentamisen jälkeen on osoitettu 24 tunnin ajalta 25 °C:ssa ja 24 tunnin ajalta 2–8 °C:ssa.

Valmistettu liuos on mikrobiologisesta näkökulmasta katsottuna käytettävä heti, ellei laimennusmenetelmä estä mikrobikontaminaatiota. Mikäli käyttövalmista liuosta ei käytetä välittömästi, käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet ovat kokonaan käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan osalta erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lääkevalmiste on pakattu kirkkaasta lasista valmistettuihin ampulleihin, joissa on merkki ampullin avaamista varten. Jokaisessa ampullissa on tarraetiketti.

10 ampullia on pakattu PVC-kalvosta valmistettuun läpipainopakkaukseen. Yksi läpipainopakkaus on pakattu pahvikoteloon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusion valmistamisessa voidaan käyttää natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %), glukoosiliuosta 50 mg/ml (5 %), Ringerin liuosta tai vastaavia liuoksia (pH ≤ 6,5) valmisteen laimentamiseksi pitoisuuteen 0,05 mg/ml ja 0,5 mg/ml.

Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista hiukkasten ja värimuutosten varalta aina, kun liuos ja sen säilytysastia mahdollistavat tämän. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
DK-2400 Kööpenhamina NV
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39813

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.02.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Veramacor 2,5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 2,5 mg verapamilhydroklorid.

En ampull innehåller 2 ml lösning innehållande 5 mg verapamilhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

En klar, steril, färglös vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Veramacor 2,5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning är indikerat för:

- Konvertering till sinusrytm vid takykardi, t.ex. paroxysmal supraventrikulär takykardi
- Sänkning av kammarfrekvensen vid förmaksflimmer/-fladder (utom vid WPW-syndrom eller LGL-syndrom, se avsnitt 4.3, Kontraindikationer), supraventrikulära extrasystolier, ventrikulära extrasystolier om de beror på myokardischemi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna:

De rekommenderade intravenösa doserna av verapamilhydroklorid är följande:

Startdos: 5 mg initialt, ges långsamt (under cirka 2 minuter), med konstant övervakning av patienten och med EKG- och blodtrycksmätning.

Upprepad dos: Om terapeutisk effekt inte uppnås kan ytterligare 5 mg injiceras efter 5-10 minuter. Intravenös infusion för att upprätthålla den terapeutiska effekten: 5-10 mg/timme i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukos 50 mg/ml (5 %), Ringer-acetat eller liknande lösningar (pH ≤ 6,5) i genomsnitt upp till totalt 100 mg/dag.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Noggrann EKG-övervakning ska alltid utföras vid administrering av verapamilhydroklorid till pediatriiska patienter.

Startdos:

Barn 1-15 år

0,1-0,3 mg/kg kroppsvikt (vanligtvis är en engångsdos mellan 2 och 5 mg) ska ges som en intravenös bolus under minst 2 minuter. Överskrid inte 5 mg.

Upprepad dos:

Barn 1-15 år

0,1 till 0,3 mg/kg kroppsvikt (vanligtvis är en engångsdos mellan 2 och 5 mg) 30 minuter efter den första dosen om det första svaret inte är tillräckligt. Överskrid inte 10 mg i en engångsdos.

Om det finns tecken på takykardiinducerad hjärtsvikt är digitalisering nödvändig innan Veramacor administreras intravenöst.

Äldre patienter:

Dosen ska administreras under minst 3 minuter för att minimera risken för oönskade läkemedelseffekter.

Administreringssätt

Endast för intravenös användning.

Verapamilhydroklorid ska ges som en långsam intravenös injektion under minst två minuter med kontinuerlig blodtrycks- och elektrokardiografisk övervakning.

För att förbereda en infusion kan fysiologisk natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), glukoslösning 50 mg/ml (5 %) eller Ringer-acetat användas.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot verapamilhydroklorid eller något annat innehållsämne.
- Kardiogen chock.
- Sjuka sinus-syndrom (bradykardi-takykardi-syndrom) (utom hos patienter med en fungerande artificiell pacemaker).
- Andra eller tredje gradens AV-block (utom hos patienter med fungerande artificiell pacemaker).
- Hjärtsvikt med minskad ejektionsfraktion på mindre än 35 % och/eller pulmonellt inkilningstryck över 20 mmHg (såvida det inte är sekundärt till en supraventrikulär takykardi som kan behandlas med verapamil).
- Samtidig intravenös administrering av adrenerga betablockerare (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Förmaksflimmer/-fladder vid förekomst av en extra ledningsbana (t.ex. Wolff-Parkinson-Whites syndrom eller Lown-Ganong-Levines syndrom). Dessa patienter löper risk att utveckla ventrikulär takyarytmi inklusive ventrikelflimmer om verapamilhydroklorid administreras.
- Användning under graviditet, såvida inte läkaren anser att det är absolut nödvändigt.
- Allvarlig hypotoni.
- Ventrikeltakykardi: Administrering av intravenös verapamilhydroklorid till patienter med ventrikeltakykardi (breddökande QRS-komplex > 0,12 sekunder) kan resultera i markant hemodynamisk försämring och ventrikelflimmer. Korrekt diagnos före behandling och differentiering från supraventrikulär takykardi med breddökande komplex är absolut nödvändigt på akutmottagningen.
- Kombination med ivabradin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Akut hjärtinfarkt

Använd med försiktighet vid akut hjärtinfarkt som kompliceras av bradykardi, uttalad hypotoni eller vänsterkammardysfunktion.

Hjärtblock/första gradens AV-block/bradykardi/asystoli

Verapamilhydroklorid påverkar AV- och SA-noderna och förlänger AV-ledningstiden. Använd med försiktighet eftersom utveckling av AV-block av andra eller tredje graden (kontraindikation), unifascikulärt grenblock eller bifascikulärt grenblock med eller utan samtidigt AV-block (trifascikulärt

block) innebär att behandlingen med verapamilhydroklorid måste avbrytas och lämplig behandling sättas in, vid behov.

Verapamilhydroklorid påverkar AV- och SA-noderna och kan i sällsynta fall ge andra eller tredje gradens AV-block, bradykardi och i extrema fall asystoli. Detta är mer sannolikt hos patienter med sjuka sinus-syndrom (sjuk sinusknuta), vilket är vanligare hos äldre patienter.

Asystoli hos andra patienter än de med sjuka sinus-syndrom är vanligtvis kortvarig (några sekunder eller kortare), med spontankonvertering till nodal rytm eller normal sinusrytm. Om detta inte sker omedelbart bör lämplig behandling inledas omgående. Se avsnittet Biverkningar.

Patienter med hjärtsvikt eller patienter med risk för hjärtsvikt bör digitaliseras fullständigt före verapamilbehandling eftersom verapamil kan förvärra eller påskynda hjärtsvikt.

Stor försiktighet bör iaktas vid:

Första gradens AV-block, bradykardi < 50 slag/min, hypotoni < 90 mmHg systoliskt och ventrikeltakykardi (QRS-komplex $\geq 0,12$ sek.).

Om akuta kardiovaskulära biverkningar uppstår, behandla som vid överdosering (se avsnitt 4.9).

Hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt och en ejektionsfraktion på mer än 35 % bör vara kompenserade innan verapamilbehandlingen inleds och bör behandlas adekvat under hela behandlingen.

Hypotoni

Intravenös verapamilhydroklorid ger ofta en sänkning av blodtrycket under baslinjenivåerna som vanligtvis är övergående och asymtomatisk men kan leda till yrsel.

Sjukdomar med påverkad neuromuskulär överföring

Verapamilhydroklorid ska användas med försiktighet till patienter med sjukdomar med påverkad neuromuskulär överföring (t.ex. myasthenia gravis, Lambert-Eatons syndrom, långt framskriden

Duchennes muskeldystrofi).

Andningsstillestånd har rapporterats hos en patient med progressiv muskeldystrofi efter administrering av verapamil.

Antiarytmika (se avsnitt 4.5)

Digitalis

Intravenös verapamilhydroklorid har använts samtidigt med digitalis-läkemedel. Eftersom båda läkemedlen saktar ned AV-ledningen bör patienterna övervakas med avseende på AV-block eller kraftig bradykardi.

Kinidin

Intravenös verapamilhydroklorid har administrerats till ett litet antal patienter som fått oral kinidin. Några få fall av hypotoni har rapporterats hos patienter som tar oralt kinidin och som fått intravenöst verapamilhydroklorid.

Försiktighet bör därför iaktas vid kombination av dessa läkemedel.

Flekainid

En studie på friska frivilliga visade att samtidig administrering av flekainid och verapamilhydroklorid kan ha additiva effekter som minskar myokardkontraktiliteten, förlänger AV-ledningen och förlänger repolariseringen.

Disopyramid

Tills data om möjliga interaktioner mellan verapamilhydroklorid och disopyramid har erhållits ska disopyramid inte administreras inom 48 timmar före eller 24 timmar efter administrering av verapamilhydroklorid.

Adrenerga betablockerare

Ömsesidig potentiering av kardiovaskulära effekter (AV-block av högre grad, sänkning av hjärtfrekvensen i högre grad, induktion av hjärtsvikt och potentierad hypotoni) kan förekomma. Asymtomatisk bradykardi (36 slag/minut) med en vandrande pacemaker i förmaken har observerats hos en patient som samtidigt fick ögondroppar med timolol (en adrenerg betablockerare) och oral verapamilhydroklorid.

Intravenös verapamilhydroklorid har administrerats till patienter som fått orala betablockerare. Eftersom båda läkemedlen kan sänka myokardiell kontraktilitet eller AV-ledning bör möjligheten till skadliga interaktioner övervägas. Samtidig administrering av intravenösa betablockerare och intravenös verapamilhydroklorid har resulterat i allvarliga biverkningar (se Kontraindikationer), särskilt hos patienter med svår kardiomyopati, kongestiv hjärtsvikt eller nyligen inträffad hjärtinfarkt. Intravenös verapamilhydroklorid och intravenösa adrenerga betablockerare (t.ex. propranolol), bör inte administreras i nära anslutning till varandra (inom några timmar), eftersom båda kan ha en dämpande effekt på myokardiell kontraktilitet och AV-ledning.

Andra särskilda populationer

Pediatrisk population

I sällsynta fall har allvarliga hemodynamiska biverkningar förekommit efter intravenös administrering av verapamil till nyfödda och spädbarn. Försiktighet bör därför iakttagas vid administrering av Veramacor till små barn.

Nedsatt njurfunktion

Även om nedsatt njurfunktion i robusta jämförande studier har visat sig inte ha någon effekt på verapamils farmakokinetik hos patienter med njursvikt i slutstadiet, tyder flera fallrapporter på att verapamil bör användas med försiktighet och med noggrann övervakning hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Verapamil kan inte avlägsnas genom hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Använd med försiktighet hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

En liten del av de patienter som behandlas med verapamilhydroklorid reagerar med livshotande biverkningar, inklusive snabb kammarfrekvens (vid förmaksfladder/-flimmer i närvaro av en extra ledningsbana), markant hypotoni eller extrem bradykardi/asystoli).

Natrium

Dette läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml ampull d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Veramacor kan spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringer-acetat för infusion, vilket måste beaktas om läkemedlet ges till patienter som ordinerats natriumfattig kost (se avsnitt 6.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I sällsynta fall, bland annat när patienter med svår kardiomyopati, kongestiv hjärtsvikt eller nyligen genomgången hjärtinfarkt fick intravenösa adrenerga betablockerare eller disopyramid samtidigt med intravenös verapamilhydroklorid, har allvarliga biverkningar inträffat.

Samtidig användning av verapamilhydrokloridinjektion med läkemedel som minskar den adrenerga funktionen kan resultera i ett överdrivet hypotensivt svar.

Möjliga interaktioner relaterade till CYP450-systemet

Metaboliska in vitro-studier indikerar att verapamilhydroklorid metaboliseras av cytokrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C18. Verapamil har visats hämma CYP3A4-enzym

och P-glykoprotein (P-gp). Kliniskt signifikanta interaktioner har rapporterats med hämmare av CYP3A4 som orsakat höjda plasmanivåer av verapamilhydroklorid medan inducerare av CYP3A4 har orsakat sänkta plasmanivåer av verapamilhydroklorid. Patienter ska därför övervakas med avseende på läkemedelsinteraktioner. Samtidig administrering av verapamil med ett läkemedel som är känt för att primärt metaboliseras av CYP3A4 eller som är känt för att vara ett P-gp-substrat kan förknippas med förhöjda läkemedelskoncentrationer som kan öka eller förlänga både terapeutiska och negativa effekter av det samtidiga läkemedlet.

Vid samtidig administrering av verapamil och läkemedel med kardiodepressiv verkan och/eller hämmande effekter på impulsgenerering eller ledning, t.ex. betareceptorblockerare, antiarytmika och inhalationsanestetika, bör man vara uppmärksam på eventuella additiva effekter (AV-blockad, bradykardi, hypotoni, hjärtsvikt).

Framför allt ska verapamil inte administreras intravenöst om patienten står på betareceptorblockerare (utom på intensivvården).

Den blodtryckssänkande effekten av verapamil måste beaktas hos patienter som får blodtryckssänkande läkemedel.

Följande tabell innehåller en lista över potentiella interaktioner med verapamil:

Samtidigt läkemedel	Potentiell effekt på verapamil eller samtidigt läkemedel	Kommentar
Alfablockerare		
Prazosin	↑ prazosin C_{\max} (~ 40 %) utan påverkan på halveringstiden	Additiv hypotensiv effekt.
Terazosin	↑ terazosin AUC (~24 %) och C_{\max} (~ 25 %)	
Antiarytmika		
Flekainid	Minimal effekt på flekainids plasmaclearance (<~ 10 %); ingen effekt på verapamils plasmaclearance	Se avsnitt 4.4
Kinidin	↓oral kinidinclearance (~ 35 %)	Hypotoni. Lungödem kan förekomma hos patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.
Antiastrmatika		
Teofyllin	↓oral och systemisk clearance med ~ 20 %	Minskningen av clearance var mindre hos rökare (~ 11 %)
Antikonvulsiva läkemedel/Antiepileptika		
Karbamazepin	↑ karbamazepin AUC (~ 46 %) hos patienter med refraktär partiell epilepsi	Förhöjd karbamazepinhalt. Detta kan ge karbamazepinbiverkningar som diplopi, huvudvärk, ataxi eller yrsel.
Fenytoin	↓ plasmakoncentrationer av verapamil	
Antidepressiva		
Imipramin	↑ imipramin AUC (~ 15 %)	Ingen effekt på nivån av den aktiva metaboliten desipramin
Antidiabetika		

Glibenklamid (glyburid)	↑ glibenklamid C_{max} (~ 28 %), AUC (~ 26 %)	
Metformin	Samtidig administrering av verapamil med metformin kan minska effekten av metformin.	
Läkemedel mot gikt		
Kolkicin	Möjlig ↑ kolchicinnivåer ↑ kolchicin AUC (~ 2,0-faldigt) och C_{max} (~ 1,3-faldigt)	Ett fall av förlamning (tetrapares) i samband med kombinerad användning av verapamil och kolchicin har rapporterats efter godkännande för försäljning. Detta kan ha orsakats av att kolchicin passerade blod-hjärnbarriären på grund av CYP3A4- och P-gp-hämning av verapamil. Kombinerad användning av verapamil och kolchicin rekommenderas inte. Minska kolchicindosen.
Infektionsläkemedel		
Klaritromycin	Möjlig ↑ av verapamilnivåer	
Erytromycin	Möjlig ↑ av verapamilnivåer	
Rifampicin	↓ verapamil AUC (~ 97 %), C_{max} (~ 94 %), Oral biotillgänglighet (~ 92 %) vid oral administrering av verapamil	Den blodtryckssänkande effekten kan minska.
Telitromycin	Möjlig ↑ av verapamilnivåer	
Antineoplastiska läkemedel		
Doxorubicin	↑ doxorubicin AUC (104 %) och C_{max} (61 %) vid oral administrering av verapamil	Hos patienter med småcellig lungcancer
	Ingen signifikant förändring av doxorubicin-PK vid intravenös administrering av verapamil	Hos patienter med avancerade neoplasmer
Barbiturater		
Fenobarbital	↑ oral verapamilclearance (~ 5-faldigt)	
Bensodiazepiner och andra anxiolytika		
Buspiron	↑ buspiron AUC, C_{max} ~ 3,4-faldigt	
Midazolam	↑ midazolam AUC (~ 3-faldigt) och C_{max} (~ 2-faldigt)	
Betablockerare		
Metoprolol	↑ metoprolol AUC (~ 32,5 %) och C_{max} (~	Se avsnitt 4.4

	41 %) hos angina-patienter	
Propranolol	↑ propranolol AUC (~ 65 %) och C_{max} (~ 94 %) hos angina-patienter	
Hjärtglykosider		
Digitoxin	↓ total kropps clearance av digitoxin (~ 27 %) och extrarenal clearance (~ 29 %)	
Digoxin	Friska personer: ↑ C_{max} (~ 44 %) ↑ digoxin C_{12h} (~ 53 %) ↑ C_{ss} (~ 44 %) och ↑ AUC (~ 50 %)	Minska dosen av digoxin. Se avsnitt 4.4
H2-antagonister		
Cimetidin	↑ AUC av R (~ 25 %) och S (~ 40 %) verapamil med motsvarande ↓ av R- och S-verapamil-clearance	Cimetidin minskar verapamilclearance efter intravenös administrering av verapamil.
Immunologiska/Immunsuppressiva läkemedel		
Ciklosporin	↑ ciklosporin AUC, C_{ss} , C_{max} med ~ 45 %	
Everolimus	Everolimus: ↑ AUC (~ 3,5-faldigt) och ↑ C_{max} (~ 2,3-faldigt) Verapamil: ↑ C_{min} (~ 2,3-faldigt)	Koncentrationsbestämningar och dosjusteringar av everolimus kan vara nödvändiga.
Sirolimus	Sirolimus ↑ AUC (~ 2,2-faldigt); S-verapamil ↑ AUC (~ 1,5-faldigt)	Koncentrationsbestämningar och dosjusteringar av sirolimus kan vara nödvändiga.
Takrolimus	Möjlig ↑ takrolimus-nivå	
Lipidsänkande läkemedel (HMG-CoA reductashämmare)		
Atorvastatin	Möjlig ↑ atorvastatin-nivåer Ökning verapamil AUC (~ 43 %)	Behandling med HMG-CoA-reduktashämmare hos en patient som tar verapamil ska inledas med lägsta möjliga dos och titreras uppåt. Om verapamilbehandling ska läggas till hos patienter som redan tar en HMG-CoA-reduktashämmare bör man överväga en minskning av statindosen och återtitrera mot serumkoncentrationer av kolesterol.
Lovastatin	Möjlig ↑ lovastatin-nivåer ↑ verapamil AUC (~ 63 %) och C_{max} (~ 32 %)	
Simvastatin	↑ simvastatin AUC (~ 2,6-faldigt), C_{max} (~ 4,6-faldigt)	Fluvastatin, pravastatin och rosuvastatin metaboliseras inte av CYP3A4 och är mindre benägna att interagera med verapamil.
Serotoninagonister		

Almotriptan	↑ almotriptan AUC (~ 20 %) ↑ C _{max} (~ 24 %)	
Urikosuriska läkemedel		
Sulfinpyrazon	↑ oral verapamilclearance (~ 3-faldigt) ↓ Biotillgänglighet (~ 60 %)	Den blodtryckssänkande effekten kan minska.
	Ingen förändring av PK vid intravenös administrering av verapamil	
Antikoagulantia		
Dabigatran	<u>Verapamil omedelbar frisättning</u> ↑ dabigatran (C _{max} upp till 180 %) och AUC (upp till 150 %) <u>Verapamil förlängd frisättning</u> ↑ dabigatran (C _{max} upp till 90 %) och AUC (upp till 70 %)	Risken för blödning kan öka. Dosen av dabigatran med oralt verapamil kan behöva minskas. (Se doseringsanvisningar för dabigatran).
Andra direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)	Ökad absorption av DOAK eftersom de är substrat för p-gp. I förekommande fall reduceras även elimineringen av DOAK som metaboliseras av CYP3A4, vilket kan öka den systemiska biotillgängligheten av DOAK.	Vissa data tyder på en möjlig ökning av blödningsrisken, speciellt hos patienter med ytterligare riskfaktorer (se DOAK produktresumé för ytterligare information).
Annan hjärtbehandling		
Ivabradin	Samtidig användning med ivabradin är kontraindikerad på grund av ytterligare sänkning av hjärtfrekvensen vid kombination av verapamil och ivabradin	Se avsnitt 4.3 Kontraindikationer
Antivirala läkemedel mot hiv		
Ritonavir	↑ plasmakoncentrationer av verapamil	På grund av den metaboliskt hämmande effekten hos vissa antivirala läkemedel mot hiv, t.ex. ritonavir, kan plasmakoncentrationerna av verapamil öka. Försiktighet bör iaktas eller dosen av verapamil kan minskas.
Övrigt		
Grapefruktjuice	↑ R-(~ 49 %) och S-(~ 37 %) verapamil AUC ↑ R-(~ 75 %) och	Halveringstiden för eliminering och renalt clearance påverkas inte. Grapefruktjuice bör därför inte intas tillsammans med verapamil.

	S-(~ 51 %) verapamil C_{max}	
Johannesört	↓ R-(~ 78 %) och S-(~ 80 %) verapamil AUC med motsvarande minskning av C_{max}	
Litium		Ökad känslighet för effekterna av litium (neurotoxicitet) har rapporterats under samtidig behandling med verapamilhydroklorid och litium med antingen ingen förändring eller en ökning av serumnivåerna av litium. Dock har tillägg av verapamilhydroklorid också resulterat i en sänkning av serumnivåerna av litium hos patienter som får kroniskt stabilt oralt litium. Patienter som får båda läkemedlen bör övervakas noggrant.
Neuromuskulära blockerande läkemedel		Kliniska data och djurstudier tyder på att verapamilhydroklorid kan potentiella aktiviteten hos neuromuskulära blockerande läkemedel (curare-liknande och depolariserande). Det kan vara nödvändigt att minska dosen av verapamilhydroklorid och/eller dosen av det neuromuskulära blockerande läkemedlet när läkemedlen används samtidigt.
Acetylsalicylsyra		ökad blödningsbenägenhet
Etanol (alkohol)	↑ plasmanivåer av etanol	
Antihypertensiva medel, diuretika, vasodilatorer	Potentiering av den hypotensiva effekten	
Proteinbundna läkemedel		Eftersom verapamilhydroklorid är bundet till plasmaproteiner i hög grad ska det administreras med försiktighet till patienter som får andra läkemedel som i hög grad är proteinbundna.
Inhalationsanestetika		Vid samtidig användning av inhalationsanestetika och kalciumantagonister, t.ex. verapamilhydrokloridinjektion, ska var och en av dem titreras noggrant för att undvika svår kardiovaskulär depression.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter.

Eftersom reproduktionsstudier på djur inte alltid ger ett förutsägbart svar för människor ska verapamil under graviditet (särskilt under den första trimestern) endast användas om läkaren anser att det är absolut nödvändigt.

Verapamil passerar placentarbarriären och kan påvisas i navelsträngsblodet vid förlossningen.

Amning

Verapamilhydroklorid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Begränsad erfarenhet av oral administrering visar att spädbarnets relativa dos av verapamil är liten (0,1-1 % av moderns orala dos), vilket tyder på att verapamil kan vara förenligt med amning.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammande spädbarn ska verapamil endast användas under amning om det är absolut nödvändigt för moderns välbefinnande.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av dess blodtryckssänkande effekt kan verapamilhydroklorid, beroende på det individuella svaret, påverka reaktionsförmågan till den grad att förmågan att framföra ett fordon, använda maskiner eller arbeta under riskfyllda förhållanden försämras. Detta gäller särskilt i början av behandlingen, när dosen höjs, vid byte från annat läkemedel och i kombination med alkohol. Verapamil kan öka nivån av alkohol och sänka elimineringshastigheten. Därför kan effekterna av alkohol öka.

4.9 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats med verapamil från kliniska studier, erfarenhet efter godkännande för försäljning eller kliniska fas IV-studier och listas nedan per systemorganklass.

Frekvenserna definieras som:

mycket vanliga ($\geq 1/10$)

vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

De vanligaste rapporterade biverkningarna var:

huvudvärk,

yrsel,

gastrointestinala störningar: illamående, förstoppning och buksmärtor,

bradykardi,

takykardi,

hjärtklappning,

hypotoni,

rodnad,

perifert ödem,

trötthet.

Biverkningar rapporterade i kliniska studier med verapamil och erfarenhet efter godkännande för försäljning

MedDRA:s klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk		Parestesi, tremor	Extrapyramidal störning, paralyt (tetrapares) ¹ , krampanfall
Metabolism och nutrition				Hyperkalemi
Psykiatriska störningar			Somnolens	Nervositet
Öron och balansorgan			Tinnitus	Svindel
Hjärtet	Bradykardi	Hjärtklappning, takykardi		Atrioventrikulär block (1°, 2°, 3°),

				hjärtsvikt, hjärtstopp, bradyarytmi, sinusarrest, sinusbradykardi, asystoli
Blodkärl	Rodnad, hypotoni			Vasodilatation, erytromelalgi
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				Bronkospasm, dyspne
Magtarm- kanalen	Förstoppning, illamående	Buk- smärtor	Kräkningar	Bukobehag, gingival hyperplasi, ileus
Hud och subkutan vävnad			Hyperhidros	Angioödem, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, alopeci, klåda, pruritus, purpura, makulopapulära utslag, urtikaria, utslag, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Artralgi, muskelsvaghet, myalgi
Njurar och urinvägar				Njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Erektill dysfunktion, galaktorre, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Trötthet		
Undersökningar				Ökning av prolaktin i blodet, ökning av transaminaser, ökning av alkaliskt fosfat i blodet, förhöjda leverenzzymer

¹Ett fall av förlamning (tetrapares) i samband med kombinerad användning av verapamil och kolchicin har rapporterats efter godkännande för försäljning. Detta kan ha orsakats av att kolchicin passerade blod-hjärnbarriären på grund av CYP3A4- och P-gp-hämning av verapamil. Se avsnitt *Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner*.

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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Symtom

Hypotoni, bradykardi upp till höggradigt AV-block och sinusarrest, hyperglykemi, stupor, metabolisk acidosis och akut andnödssyndrom. Dödsfall har inträffat till följd av överdosering.

Behandling

De sedvanliga intensivvårdsåtgärderna bör vidtas. Verapamilhydroklorid kan inte avlägsnas genom hemodialys.

Den specifika antidoten är kalcium, t.ex. 10-20 ml av en 10 % kalciumglukonatlösning som ges intravenöst (2,25-4,5 mmol), som vid behov upprepas eller ges som en kontinuerlig droppinfusion (t.ex. 5 mmol/timme). Följande åtgärder kan också vara nödvändiga:

Vid andra eller tredje gradens AV-block, sinusbradykardi, asystoli: Atropin, isoprenalin, orciprenalin eller pacemakerbehandling. Asystoli bör hanteras enligt standardbehandling, inklusive användning av beta-adrenergisk stimulering (t.ex. isoproterenolhydroklorid).

Vid hypotoni: Dopamin, dobutamin, noradrenalin.

Om det finns tecken på fortsatt hjärtsvikt: Dopamin, dobutamin, vid behov upprepade kalciuminjektioner och eventuellt andra läkemedel som ökar hjärtats kontraktilitet i kombination med isoprenalin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva kalciumantagonister med direkta effekter på hjärtat, fenylalkylaminderivat.

ATC-kod: C08DA01

Verapamilhydroklorid är ett vitt eller nästan vitt kristallint pulver. Det är praktiskt taget luktfritt och har en bitter smak. Det är lösligt i vatten, lösligt i kloroform, svårslösligt i alkohol och praktiskt taget olösligt i eter.

Det kemiska namnet på verapamilhydroklorid är bensenacetonitril, α -[3-[[2-(3,4-dimetoxifenyl)etyl]metylamino]propyl]-3,4-dimetoxi- α -(1-metyyletyl)hydroklorid.

Dess molekylmassa är 491,07 molekylformeln är $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$.

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter: verapamil hämmar det transmembrana inflödet av kalciumjoner i hjärtat och i den vaskulära glatta muskelcellen. Myokardiets syrebehov minskar direkt på grund av effekten på myokardcellens energiförbrukande metaboliska processer och indirekt på grund av minskad efterbelastning.

På grund av sin effekt på koronarkärlens glatta muskulatur förbättrar verapamil blodflödet i myokardiet, även i poststenotiska områden, och lindrar koronarspasm.

Dessa egenskaper bidrar till verapamils antiischemiska och antianginala effekt vid alla typer av kranskärlssjukdom.

Verapamil har en tydlig antiarytmisk effekt, särskilt vid supraventrikulära arytmier. Den fördröjer impulsledningen i AV-noden. På grund av detta återställs sinusrytmen och/eller normaliseras kammarfrekvensen, beroende på typen av arytmier. Frekvensen påverkas normalt inte, eller sänks endast minimalt.

Verapamils antihypertensiva effekt beror på en minskning av det perifera kärlmotståndet, utan att hjärtfrekvensen ökar som en reflexreaktion. Redan vid behandlingens första dag sjunker blodtrycket, och denna effekt kvarstår även vid långtidsbehandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Verapamilhydroklorid är en racemisk blandning bestående av lika delar R- och S-enantiomer. Verapamil metaboliseras i hög grad. Norverapamil, är en av 12 metaboliter som identifierats i urin, har 10-20 % av den farmakologiska aktiviteten hos verapamil och utgör 6 % av det utsöndrade läkemedlet. Plasmakoncentrationerna av norverapamil och verapamil vid steady-state är likartade. Steady-state efter flera doser en gång dagligen uppnås efter tre till fyra dagar.

Absorption Mer än 90 % av verapamil absorberas snabbt från tunntarmen efter oral administrering. Halveringstider på mellan 3 och 7 timmar har uppmätts för eliminering av oförändrad substans från plasma efter intravenös engångsdos och oral administrering. Biotillgängligheten är ungefär dubbelt så hög vid upprepad administrering. Matintag har ingen effekt på biotillgängligheten av verapamil.

Distribution

Verapamil distribueras i stor utsträckning i kroppens vävnader, med en distributionsvolym på 1,8-6,8 l/kg hos friska personer. Ungefär 90 % av verapamil är bundet till plasmaproteinerna.

Metabolism

Verapamil metaboliseras i hög grad. Metaboliska in vitro-studier indikerar att verapamil metaboliseras av cytokrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C18. Hos friska män genomgår oralt administrerad verapamilhydroklorid en omfattande metabolism i levern. 12 metaboliter har identifierats, varav de flesta endast i spårmängder. De flesta metaboliterna har identifierats som olika N- och O-dealkylerade produkter av verapamil. Av dessa metaboliter är det bara norverapamil som har någon märkbar farmakologisk effekt (cirka 20 % av moderssubstansens), vilket observerades i en studie med hundar.

Vid kranskärlssjukdom och hypertoni hittades ingen korrelation mellan den terapeutiska effekten och plasmakoncentrationen. En definitiv korrelation med plasmanivån fastställdes endast för effekten på PR-intervallet.

Eliminering

Efter intravenös infusion elimineras verapamil bi-exponentiellt, med en snabb tidig distributionsfas (halveringstid cirka fyra minuter) och en långsammare terminal elimineringsfas (halveringstid två till fem timmar). Efter oral administrering är halveringstiden för eliminering tre till sju timmar. Ungefär 50 % av en administrerad dos elimineras renalt inom 24 timmar och 70 % inom fem dagar. Upp till 16 % av en dos utsöndras via faeces. Ungefär 3-4 % av renalt utsöndrat läkemedel utsöndras oförändrat.

Det totala clearancevärdet för verapamil är nästan lika högt som det hepatiska blodflödet, cirka 1 l/tim/kg (intervall: 0,7-1,3 l/tim/kg).

Särskilda populationer

Pediatrisk population:

Begränsad information om farmakokinetiken hos den pediatrika populationen finns tillgänglig. Efter intravenös dosering var den genomsnittliga halveringstiden för verapamil 9,17 timmar och det genomsnittliga clearancevärdet var 30 l/tim, medan det är cirka 70 l/tim för en vuxen på 70 kg.

Plasmakoncentrationerna vid steady-state verkar vara något lägre i den pediatrika populationen efter oral dosering jämfört med de koncentrationer som observerats hos 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, vilket visats i jämförande studier hos patienter med njursvikt i slutstadier 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 oral clearance och större distributionsvolym.

Intravenöst administrerat verapamilhydroklorid, har visat sig metaboliseras snabbt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionsstudier har utförts på kaniner och råttor med orala verapamildoser på upp till 180 mg/m²/dag och 360 mg/m²/dag (jämfört med en maximal rekommenderad oral daglig dos på 300 mg/m² för människor) och har inte visat några tecken på teratogenicitet. Hos råttor var dock en dos som liknade den kliniska dosen (360 mg/m²) embryocidal och fördröjde fostrets tillväxt och utveckling. Dessa effekter inträffade vid toxicitet hos modern (vilket avspeglades i minskat födointag och viktökning hos moderdjur). Denna orala dos har också visat sig orsaka hypotoni hos råttor. Det finns dock inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor.

De kardiovaskulära fynden och den diffusa gingivala hyperplasi som ses vid kronisk toxicitet av verapamilhydroklorid uppmärksammas i avsnitt 4.8 (Biverkningar).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra, 10 % (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Veramacor 2,5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning är inkompatibel med lösningar med pH över 6,5.

Av stabilitetsskäl rekommenderas inte denna produkt för spädning med natriumlaktatinjektion, USP i polyvinylkloridpåsar.

Blandning av intravenös verapamilhydroklorid med albumin, amfotericin B, hydralazinhydroklorid eller trimetoprim och sulfametoxazol bör undvikas.

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten vid användning av Veramacor 2,5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning efter spädning till 0,05 mg/ml eller 0,5 mg/ml har visats i 24 timmar vid 25 °C och 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör den beredda lösningen användas omedelbart om inte spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Läkemedlet tillhandahålls i ampuller av färglöst glas med en märkning för öppning av ampullen. Det sitter en självhäftande etikett på varje ampull.

10 ampuller är förpackade i en blisterstrip av PVC.
Varje kartong innehåller 1 blisterstrip.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att förbereda en infusion kan natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukos 50 mg/ml (5 %), Ringer-acetat eller liknande lösningar (pH ≤ 6,5) användas för att späda till en koncentration på 0,05 mg/ml eller 0,5 mg/ml.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering, när lösning och behållare tillåter det.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39,
DK-2400 Köpenhamn NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39813

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}>

Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.02.2023