

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 administreringssätt

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 ($\text{pH} \leq 6,5$) i genomsnitt upp till totalt 100 mg/dag.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Noggrann EKG-övervakning ska alltid utföras vid administrering av verapamilhydroklorid till pediatriska 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 iakttas 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 iakttas 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 potentiell 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 iakttas 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

Detta 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 hämning 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.
Antiaastmatika		
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 ↑ kolkicinnivåer ↑ kolkicin AUC (~ 2,0-faldigt) och $C_{\max}$ (~ 1,3-faldigt)	Ett fall av förlamning (tetrapares) i samband med kombinerad användning av verapamil och kolkicin har rapporterats efter godkännande för försäljning. Detta kan ha orsakats av att kolkicin passerade blod-hjärnbarriären på grund av CYP3A4- och P-gp-hämning av verapamil. Kombinerad användning av verapamil och kolkicin rekommenderas inte. Minska kolkicindosen.
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 $C_{\max}$ (~ 41 %) hos angina-patienter	Se avsnitt 4.4
Propranolol	↑ propranolol AUC (~ 65 %) och $C_{\max}$ (~ 94 %) hos angina-	

	patienter	
Hjärtglykosider		
Digitoxin	↓total kroppsclearance 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 reduktashämmare)		
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)	
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 iakttas eller dosen av verapamil kan minskas.
Övrigt		
Grapefruktjuice	↑ R-(~ 49 %) och S-(~ 37 %) verapamil AUC ↑ R-(~ 75 %) och S-(~ 51 %) verapamil $C_{\max}$	Halveringstiden för eliminering och renalt clearance påverkas inte. Grapefruktjuice bör därför inte intas tillsammans med verapamil.
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 potentiera aktiviteten hos neuromuskulära blockerande läkemedel (curareliknande 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 placentabarriären 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.

4.8 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	Extrapiramidal störning, paralys (tetrapares) ¹ , krampanfall
Metabolism och nutrition				Hyperkalemi
Psykiatriska störningar			Somnolens	Nervositet
Öron och balansorgan			Tinnitus	Svindel
Hjärtat	Bradykardi	Hjärtklappning, takykardi		Atrioventrikulär block (1°, 2°, 3°), hjärtsvikt, hjärtstopp, bradyarytmi, sinusarrest, sinusbradykardi, asystoli
Blodkärl	Rodnad, hypotoni			Vasodilatation, erytromelalgi
Andningsvägar,				Bronkospasm,

bröstkorg och mediastinum				dyspne
Magtarmkanalen	Förstoppning, illamående	Buksmärtor	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				Erekttil 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 fosfatas i blodet, förhöjda leverenzym

¹Ett fall av förlamning (tetrapares) i samband med kombinerad användning av verapamil och kolkicin har rapporterats efter godkännande för försäljning. Detta kan ha orsakats av att kolkicin 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 godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Hypotoni, bradykardi upp till höggradigt AV-block och sinusarrest, hyperglykemi, stupor, metabolisk acidos 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-adrenerg 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, lättlösligt i kloroform, svårlösligt i alkohol och praktiskt taget olösligt i eter.

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

Dess molekylmassa är 491,07 molekylformeln är $C_{27}H_{38}N_{2}O_4 \cdot HCl$.

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 kranskärslssjukdom.

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 arytm.

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 kranskärslssjukdom 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 pediatriiska 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 pediatriiska 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 ($\text{pH} \leq 6,5$) 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

62522

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-02-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-28

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
<http://www.lakemedelsverket.se>