

1. LEGEMIDLETS NAVN

Isoptin 40 mg tabletter, filmdrasjerte
Isoptin 80 mg tabletter, filmdrasjerte
Isoptin 120 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Verapamilhydroklorid 40 mg, 80 mg eller 120 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Isoptin er indisert til voksne med: Angina pectoris. Variant-angina (Prinzmetals angina). Hypertensjon. Forsøksvis ved hypertensive kriser. Paroksysisk supraventrikulær takykardi (også WPW-syndrom). Atrieflimmer og -flutter hvor en rask reduksjon av ventrikkelfrekvensen er ønskelig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne: Individuell dosering. Angina pectoris og arytmi 120-480 mg/dag fordelt på 3-4 doser, ved hypertensjon 120-240 mg 2 ganger daglig som vedlikeholdsdose. Ved langtidsbehandling bør man forsøke å unngå døgndoser > 480mg over lengre tid.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av verapamil depottabletter hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

Verapamil bør brukes med forsiktighet og med tett oppfølging hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

Startdosen bør være lav og dosen justeres med spesiell forsiktighet (se også pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Kardiogent sjokk.

Hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon på mindre enn 35 % og/eller innkilingsstrykk på over 20 mm Hg (med mindre hjertesvikten er sekundær til en supraventrikulær takykardi mottagelig for verapamilbehandling).

AV-blokk grad II eller III samt sinusknutedysfunksjon (sick sinus syndrom), unntatt hos pasienter med fungerende kunstig pacemaker.

Atrieflimmer/-flutter og samtidig WPW-syndrom (Wolff-Parkinson-White syndrom). Kombinasjon med ivabradin (se pkt. 4.5).

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Brukes med forsiktighet ved akutt hjerteinfarkt med samtidig bradykardi, markant hypotensjon, eller venstre ventrikkeldysfunksjon.

Forsiktighet utvises ved AV-blokk I, bradykardi og hypotensjon. Verapamil påvirker AV- og sinusknoten og forlenger AV-ledningstiden. Brukes med forsiktighet da utvikling av AV-blokk II og III (kontraindikasjon) kan oppstå, og vil kreve seponering.

Verapamil påvirker AV- og sinusknoten og gir sjeldent AV-blokk II og III, bradykardi, og i ekstreme tilfeller asystoler. Det er mer sannsynlig at dette oppstår hos pasienter med sick sinus syndrome (sinusknutesykdom), som er mer vanlig hos eldre pasienter.

Asystoler hos pasienter uten sick sinus syndrome er vanligvis kort i varighet (noen få sekunder eller kortere) med spontan tilbakevending til AV- eller normal sinusrytme. Om dette ikke inntreffer omgående, bør passende behandling initieres umiddelbart (se også pkt. 4.8).

Gjensidig potensering av kardiovaskulære effekter (høy grav av AV-blokk, kraftig reduksjon av hjertefrekvensen, induksjon av hjertesvikt og potensert hypotensjon) er observert ved samtidig bruk av antiarytmika og betablokkere. Asymptomatisk bradykardi (36 slag/minutt) med vandrende atriapacemaker har blitt observert hos en pasient som samtidig ble administrert timolol øyedråper og verapamil.

Hvis verapamil administreres samtidig med digoksin, skal digoksindoseringen reduseres (se pkt. 4.5).

Hjertesviktpasienter med redusert ejeksjonsfraksjon, men høyere enn 35 %, skal kompenseres innen behandling med verapamil starter og underveis.

Ved samtidig behandling med HMG-CoA-reduktasehemmere, se pkt. 4.5.

Forsiktighet utvises ved sykdommer med nedsatt nevromuskulær transmisjon (myasthenia gravis, Lambert-Eaton-syndrom, avansert Duchenne muskulær dystrofi).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye for mulige tegn på overdosering (enkelte tilfeller er observert). Verapamil kan ikke fjernes med hemodialyse (se også pkt 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon må forsiktighet utvises p.g.a. minsket first pass metabolisme og dermed økt biologisk tilgjengelighet og nedsatt eliminasjon (se også pkt. 4.2).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro metabolismestudier indikerer at verapamil metaboliseres av cytokrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C18. Verapamil er vist å være en hemmer av CYP3A4-enzymet og P-glykoprotein (P-gp). Det er rapportert klinisk signifikante interaksjoner med andre CYP3A4-hemmere som gir økt plasmanivå av verapamil (som f.eks. klotrimazol, ketokonazol, cimetidin proteaseinhibitorer: ritonavir, indinavir, makrolider: erytromycin, klaritromycin), mens CYP3A4-induserende midler har gitt redusert plasmanivå av verapamil (som f.eks. fenytoin, rifampicin, fenobarbital, karbamazepin). Legemidler som metaboliseres hovedsakelig over CYP3A4 (som f.eks. statiner, midazolam, ciclosporin, teofyllin, prazosin og antiarytmika: amiodaron, kinidin) vil ha økt plasmanivå når de brukes samtidig med verapamil. Pasienter bør derfor overvåkes for legemiddelinteraksjoner. Samtidig administrering av verapamil og et legemiddel som metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 eller som er et P-gp-substrat, kan være assosiert med økning i

legemiddelkonsentrasjoner som kan øke eller forlenge både terapeutiske effekter og bivirkninger av legemidlet som tas samtidig.

Antihypertensiva, diuretika, vasodilatorer

Verapamil kan forsterke den antihypertensive effekten.

Metformin

Samtidig administrering av verapamil og metformin kan redusere effekten av metformin

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom verapamil og samtidig administrerte legemidler er presentert i tabellen nedenfor. Økning er vist som "↑", reduksjon som "↓" og gjennomsnittlig endring er angitt i [%] (der det er kjent).

Mulige legemiddelinteraksjoner med verapamil		
Legemiddel gitt samtidig	Mulig effekt på verapamil eller legemiddel gitt samtidig	Kommentar
Alfablokkere		
Prazosin	↑ plasmanivå prazosin	Additiv antihypertensiv effekt
Terazosin	↑ plasmanivå terazosin	
Antiarytmika		
Kinidin	↑ plasmanivå kinidin (~35 %).	Økt risiko for bradyarytmi og myokarddepresjon. Enkelte tilfeller av hypotensjon. Lungeødem er observert når verapamil er gitt i kombinasjon med kinidin til pasienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.
Antiasmatika		
Teofyllin	↑ plasmanivå teofyllin (~ 20-30 %).	
Antidepressiva		
Imipramin	↑ plasmanivå imipramin.	
Litium	Forsterket litiumvirkning, økt nevrotoksisitet.	Ingen forandring eller økt litiumnivå er observert. Oppstart med verapamil har også resultert i lavere plasmanivå litium hos pasienter som står på fast dosering av peroralt litium. Kombinasjonen bør monitoreres nøye.
Antidiabetika		
Glyburid	↑ glyburid C _{max} (~28 %), AUC (~26 %).	
Antibiotika		
Klaritromycin	↑ plasmanivå verapamil.	
Erytromycin	↑ plasmanivå verapamil	
Rifampicin	↓ plasmanivå verapamil (> 90 %).	
Telitromycin	Mulig ↑ verapamilnivå	Enkelte kasuistikker
Antineoplastiske midler		
Doksorubicin	↑ plasmanivå doksorubicin	Økt risiko for kardiotoxiskitet
Antiepileptika		
Karbamazepin	↑ plasmanivå karbamazepin (~20-50	Økt karbamazepinnivå kan gi

Mulige legemiddelinteraksjoner med verapamil		
Legemiddel gitt samtidig	Mulig effekt på verapamil eller legemiddel gitt samtidig	Kommentar
	%), ↓ plasmanivå verapamil.	nevrotoksiske bivirkninger som dobbeltsyn, hodepine, ataksi eller svimmelhet
Fenobarbital	↓ plasmanivå verapamil (80 % eller mer, grunnet ↑ peroral clearance).	
Fenytoin	↓ plasmanivå verapamil	
Benzodiazepiner og andre anxiolytika		
Buspiron	↑ plasmanivå buspiron (~3-6 ganger).	
Midazolam	↑ plasmanivå midazolam (~2-3 ganger).	
Betablokkere		
Metoprolol	↑ plasmanivå metoprolol (41 %).	↑ risiko for AV blokk og myokarddepresjon. Se også pkt. 4.4.
Propranolol	↑ plasmanivå propranolol (94 %).	
Hjerteglykosider		
Digitoksin	↑ plasmanivå digitoksin (30-40 %; grunnet ↓ clearance)	
Digoksin	Hos friske: ↑ plasmanivå digoksin, ↑ C _{max} ~44 %, ↑ C _{12h} ~53 %, ↑ C _{ss} ~44% og ↑ AUC ~50%.	Reduser digoksindoseringen. Se også pkt. 4.4.
H ₂ -reseptorantagonister		
Cimetidin	↑ plasmanivå verapamil (20-30 %)	
Immunsuppressiva		
Ciklosporin	↑ plasmanivå ciklosporin 2-3 ganger	
Everolimus	Everolimus: ↑ plasmanivå, ↑ AUC ~3,5 ganger og ↑ C _{max} ~2,3 ganger. Verapamil: ↑ plasmanivå og ↑ C _{min} ~2,3 ganger.	Det kan være nødvendig å måle konsentrasjonen og gjøre dosejusteringer av everolimus.
Sirolimus	↑ plasmanivå sirolimus og ↑ AUC ~2,2 ganger. ↑ AUC S-verapamil ~1,5 ganger	Det kan være nødvendig å måle konsentrasjonen og gjøre dosejusteringer av sirolimus.
Takrolimus	↑ plasmanivå takrolimus.	
Lipidsenkende midler, HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner)		
Atorvastatin	↑ atorvastatinnivå. ↑ plasmanivå verapamil (40-50 %)	↑ rabdomyolyse risiko Behandling hos pasienter som bruker verapamil bør starte med laveste mulig dose og titreres opp. Hvis verapamilbehandling skal legges til hos pasienter som allerede bruker en HMG-CoA-reduktasehemmer, bør reduksjon av statindosen og retitrering mot serumkolesterolnivå vurderes.
Lovastatin	Mulig ↑ lovastatinnivå, ↑ plasmanivå verapamil (60-70 %)	
Simvastatin	↑ plasmanivå simvastatin 3-5 ganger	
Fluvastatin og Pravastatin	Metaboliseres ikke av CYP3A4, interaksjon mindre sannsynlig	
Serotoninreseptoragonister		
Almotriptan	↑ almotriptan AUC (~20 ganger), ↑ C _{max} (~24 ganger).	
Antiretrovirale midler	Mulig ↑ plasmanivå av verapamil.	Det bør utvises forsiktighet, eventuelt kan verapamildosen reduseres.
Acetylsalisylsyre	Mulig ↑ blødningstendens.	
Giktmidler		

Mulige legemiddelinteraksjoner med verapamil		
Legemiddel gitt samtidig	Mulig effekt på verapamil eller legemiddel gitt samtidig	Kommentar
Kolkisin	↑ kolkisin AUC (~2,0 ganger) og ↑ C _{max} (~1,3 ganger)	Kolkisindosen bør reduseres (se SPC for kolkisin)
Sulfinpyrazon	↓ plasmanivå verapamil (grunnet ↑ clearance)	
Muskelrelaksantia	Mulig ↑ muskelrelakserende effekt	Det kan være nødvendig å redusere dosen av verapamil og/eller muskelrelaksantium.
Antikoagulanter		
Dabigatraneteksilat	Verapamil vanlig tablettform: ↑ Dabigatraneteksilat C _{max} (opp til 180 %) ↑ Dabigatraneteksilat AUC (opp til 150 %). Verapamil depottabletter: ↑ Dabigatraneteksilat C _{max} (opp til 90 %) ↑ Dabigatraneteksilat AUC (opp til 70 %).	Samtidig administrering av verapamil med dagibatran ventes å føre til økte dagibatranksentrasjoner i plasma. Det skal utvises forsiktighet på grunn av faren for blødning, og en reduksjon av dabigatraneteksilatdosen kan være nødvendig. Når dagibatraneksilat (150 mg) ble administrert samtidig med peroral verapamil, økte C _{max} og AUC for dagibatran, men betydningen av denne endringen varierer avhengig av tidspunktet for administreringen og formuleringen av verapamil. Dagibatraneksponeringen økte med administrering av verapamil 240 mg depotformulering (omtrent 90 % økning av C _{max} og 70 % økning av AUC). Nøye klinisk overvåkning anbefales når verapamil kombineres med dabigatraneteksilat, særlig ved blødning, og spesielt hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.
Andre direktevirkende perorale antikoagulantia (DOAK)	Økt absorpsjon av DOAK-er siden de er P-gp-substrater, og eventuelt også redusert eliminering av DOAK-er som metaboliseres av CYP3A4, kan øke den systemiske biotilgjengeligheten av DOAK-er	Noen data viser en mulig økning av risikoen for blødning, spesielt hos pasienter med ytterligere risikofaktorer. Det kan være nødvendig å redusere dosen av DOAK ved kombinasjon med verapamil (se DOAK doseringsinstruksjoner)
Andre kardiovaskulære midler		
Ivabradin	Samtidig bruk er kontraindisert da verapamil senker hjerterefrekvensen ytterligere (se pkt. 4.3).	
Andre		
Grapefruktjuice	↑ plasmanivå verapamil (inntil 40 %)	↑ risiko for AV-blokk
Johannesurt	↓ plasmanivå verapamil (80 %)	
Etanol (alkohol)	↑ plasmanivå etanol.	Effekten av alkohol kan forsterkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av verapamil hos gravide kvinner. Dyrestudier er heller ikke tilstrekkelige til å utrede eventuelle reproduksjonstoksiske effekter. Verapamil skal bare brukes under graviditet hvis strengt nødvendig. Verapamil passerer placenta og er målt i navlestrengsblod.

Amming

Verapamil passerer over i morsmelk. Begrenset data med peroral administrasjon hos mennesker har vist at den relative dosen av verapamil hos spedbarn er lav (0,1-1 % av mors dose). På grunn av mulighet for alvorlige bivirkninger hos spedbarn skal verapamil kun brukes under amming dersom det er høyst nødvendig for mors helse.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Avhengig av individuell respons, kan verapamil påvirke reaksjonsevnen og evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, særlig i starten av behandlingen, ved doseøkning, ved bytte fra et annet legemiddel og i forbindelse med alkohol.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene var hodepine, svimmelhet, gastrointestinale sykdommer (kvalme, forstoppelse og magesmerter), samt bradykardi, takykardi, palpitasjoner, hypotensjon, flushing, perifert ødem og tretthet.

Følgende bivirkninger er rapportert i forbindelse med bruk av verapamil etter markedsføringsperioden og i kliniske studier.

Innenfor hver organklasse er bivirkningene presentert i sin frekvenskategori: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Undersøkelser

Ikke kjent: Forhøyede leverenzymmer, forhøyet prolaktinnivå

Hjertesykdommer

Vanlige: Bradykardi

Mindre vanlige: Palpitasjoner, takykardi

Ikke kjent: AV-blokk grad I, II og III, hjertesvikt, sinusarrest, sinusbradykardi, asystoler

Karsykdommer

Vanlige: Ansiktsrødme, hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Ikke kjent: Bronkospasme, dyspné

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine, svimmelhet

Sjeldne: Parestesi, tremor

Ikke kjent: Krampeanfall, paralyse (tetraparese), ekstrapyramidale lidelser

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Ikke kjent: Hyperkalemi

Psykiatriske lidelser

Sjeldne: Somnolens

Sykdommer i øre og labyrint

Sjeldne: Tinnitus

Ikke kjent: Vertigo

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Obstipasjon, kvalme

Mindre vanlige: Abdominal smerte

Sjeldne: Oppkast

Ikke kjent: Abdominalt ubehag, gingival hyperplasi, ileus

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: Hyperhidrose

Ikke kjent: Angioødem, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, makulopapulært utslett, alopeci, urticaria, purpura, kløe

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent: Myalgi, artralgi, muskelsvakhhet

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent: Nyresvikt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Perifere ødemer

Mindre vanlige: Tretthet

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Hypersensitivitet

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Ikke kjent: Gynekomasti, galaktoré, erektil dysfunksjon

Etter markedsføring er det rapportert ett tilfelle av paralyse (tetraparese) i forbindelse med kombinert bruk av verapamil og kolkisin. Dette kan ha vært forårsaket av at kolkisin passerer blod-hjernebarrieren som følge av verapamils hemming av CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet

Barn: <40 mg forventes ingen eller lette symptomer. 16 mg/kg til barn 3 måneder ga etter kull lett og 80 mg til 2-åring ga etter ventrikkeltømming ingen symptomer.

Voksne: 280-320 mg og 480-560 mg til eldre ga moderat og 1,6-2 g ga svært alvorlig forgiftning.

Symptomer

Lett forgiftning: kvalme, svimmelhet, hodepine, hudrødme, hypotermi, lett somnolens. Ved alvorlige forgiftninger: hypotensjon med kompensatorisk takykardi, senere bradykardi inkludert høygradig AV-blokk og sinusarrest, hyperglykemi, sløvhet og metabolsk acidose. Akutt lungesviktsyndrom (ADRS) tilføyes de andre kliniske manifestasjonene av overdosering. Dødsfall har forekommet som følge av overdosering, spesielt ved underliggende hjerte-karsykdom og ved samtidig bruk av andre legemidler som påvirker hjertet (se pkt 4.5).

Behandling

Ventrikkelskylling og kull hvis indisert, vurder også senere i forløpet. Vurder å gi atropin før ventrikkelskylling (pga. risiko for vagusstimulering), men alltid til pasienter som allerede har bradykardi. Kontinuerlig EKG-overvåkning i minimum 24 timer ved moderat til alvorlig forgiftning. Behandling av overdosering med verapamil bør hovedsakelig være symptomatisk og individuelt tilpasset. Parenteralt kalsium og beta-adrenerg stimulering har vært brukt. Klinisk signifikante hypotensive reaksjoner eller høy grad AV-blokk bør behandles med enten karkontraherende midler eller hjertestimulering. Asystoli bør håndteres etter vanlige tiltak, inkludert betaadrenerg stimulering (f.eks, isoproterenol hydroklorid), andre karkontraherende midler eller hjerte- og lungeredning. Verapamil kan ikke fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive kalsiumantagonister med direkte virkning på hjertet, fenylalkylaminderivat, ATC-kode: C08D A01

Verapamil avlaster hjertets arbeid og senker perifer motstand. Har effekt på supraventrikulære arytmier.

Virkningsmekanisme:

Antihypertensiv og antianginøs effekt: Hemmer innstrømming av kalsiumioner i hjertemuskelceller og glatt muskulatur i blodkar. Virker ikke på skjelettmuskulaturen. Totalt nedsettes hjertets arbeid, og oksygenbehovet minsker. Myokardets oksygenbehov reduseres direkte gjennom påvirkning av hjertemuskelcellenes metabolisme, og indirekte ved reduksjon i «afterload».

Vasodilatasjon med nedsettelse av perifer karmotstand fører til nedsatt «afterload» og senkning av det forhøyede blodtrykket.

Perifer vasodilatasjon senker blodtrykket særlig hos pasienter med hypertensjon, mens det påvirkes lite hos pasienter med normalt blodtrykk. Den vasodilaterende effekt på koronarkarene medfører at oksygentilførselen til myokard ytterligere forbedres, og at evt. koronarspasmer løses opp.

Supraventrikulære arytmier: Kalsiumantagonismen fører til forsinket impulsoverledning ved at den effektive refraktærperiode i AV-knuten forlenges. Ved supraventrikulær arytmi gir verapamilbehandling ved anfall som regel omslag til sinusrytme, og/eller normalisering av ventrikkelfrekvens. Normal puls påvirkes ikke eller senkes litt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Verapamilhydroklorid er en racemisk blanding bestående av like deler av R-enantiomer og S-enantiomer. Verapamil metaboliseres i høy grad. Norverapamil er en av 12 metabolitter identifisert i urin, har 10 til 20 % av den farmakologiske aktiviteten til verapamil og utgjør 6 % av utskilt legemiddel. Steady state plasmakonsentrasjonen av norverapamil og verapamil er omtrent lik. Steady state uten oppdelt daglig dosering, nås etter tre til fire dager.

Absorpsjon

Over 90 % av dosen absorberes raskt fra tynntarmen. Gjennomsnittlig systemisk tilgjengelighet av uforandret legemiddel etter en enkeltdose av verapamiltabletter er 22 % på grunn av omfattende intestina og hepatisk førstepassasjemetabolisme. Biotilgjengeligheten doubles ved gjentatt dosering. Maksimal plasmanivåer av verapamil nås 1-2 timer etter dosering. Maksimal plasmakonsentrasjon av norverapamil oppnås etter omtrent én time etter administrasjon. Tilstedeværelsen av mat har ingen effekt på biotilgjengeligheten av verapamil.

Distribusjon

Verapamil distribueres omfattende til alle kroppsvev. Distribusjonsvolum: 1,8 til 6,8 l/kg hos friske forsøkspersoner. Proteinbindingsgraden er på ca. 90 %.

Biotransformasjon

Verapamil metaboliseres i stor grad. *In vitro* metabolske studier indikerer at verapamil metaboliseres via cytokrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C18. Hos friske menn, gjennomgår peroralt administrert verapamil hydroklorid omfattende metabolisme i tarm og lever, med 12 metabolitter identifisert, mest i spormengder. Hovedmetabolittene har blitt identifisert som ulike N- og O-dealkylerte produkter av verapamil. Av disse metabolittene har kun norverapamil nevneverdig farmakologisk effekt (ca. 20 % av modersubstansen) ifølge en studie på hunder.

Utskillelse

Etter peroral administrering er halveringstiden 3-7 timer. Omtrent 50 % av en administrert dose elimineres via nyrene i løpet av 24 timer og 70 % i løpet av fem dager. Opptil 16 % av en dose utskilles i fæces. Omtrent 3-4 % av legemiddel utskilt gjennom nyrene skilles ut som uforandret legemiddel. Den totale clearance av verapamil er nesten like høy som hepatisk blodgjennomstrømming, ca 1 l/time/kg (0,7-1,3 l/time/kg).

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset data på farmakokinetikken i den pediatriske populasjonen. Etter intravenøs dosering, var gjennomsnittlig halveringstid av verapamil 9,17 timer og gjennomsnittlig clearance 30 l/t, mens det er rundt 70 l/h for en voksen på 70 kg. Steady state plasmakonsentrasjon ser ut til å være noe lavere i den pediatriske populasjonen etter peroral dosering i forhold til den som ble observert hos voksne.

Eldre

Aldring kan påvirke farmakokinetikken av verapamil gitt til pasienter med hypertensjon. Halveringstiden kan bli forlenget hos eldre. Den blodtrykkssenkende effekten av verapamil ble ikke funnet å være aldersrelatert.

Nedsatt nyrefunksjon

Komparative studier har vist at det ikke er noen forskjell på farmakokinetikken av verapamil hos pasienter med terminal nyresvikt og pasienter med friske nyrer. Verapamil og norverapamil kan ikke fjernes signifikant med hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Halveringstiden for verapamil forlenges hos pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av lavere clearance og et høyere distribusjonsvolum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet:

Akutte toksisitetsforsøk med Isoptin er utført i mus og rotter og resultatene er oppsummert i tabell 1:

Forsøksdyr	Kjønn	Adm.måte	Høyeste ikke-dødelige dose (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg) (95% sikkerhetsgrense)

Mus	Hankjønn	Peroral	80	316,9	(244,7 -
Mus	Hunkjønn	Peroral	120	429,9)	
Mus	Hankjønn	Intravenøs	1,25	275,2	(216,4 -
Mus	Hunkjønn	Intravenøs	1,25	359,9)	
Rotte	Hankjønn	Peroral	80	4,6	(3,2 - 6,5)
Rotte	Hunkjønn	Peroral	40	3,8	(2,8 - 5,1)
Rotte	Hankjønn	Intravenøs	0,68	143,4	(123,3 -
Rotte	Hunkjønn	Intravenøs	0,68	180,7)	
				105,9	(78,6 -
				142,5)	
				1,6	(1,3 - 2,2)
				2,7	(1,9 - 3,6)

Tabell 1

Subakutt toksisitet:

Ingen av endringene i klinisk kjemiske tester eller morfologiske forandringer som ble observert i rotter i løpet av en 3 måneders intravenøs studie med Isoptin, skyldtes behandlingen.

I en 3 måneders intravenøs studie på hunder viste makroskopiske og histologiske organundersøkelser ingen substansrelaterte forandringer.

Ingen negative kliniske tegn eller makroskopiske organforandringer ble observert i bavianer som fikk peroralt tilført Isoptin (opptil 64 mg/kg) i 4 uker.

Kronisk toksisitet:

Kronisk Isoptinbehandling (opptil 62,5 mg/kg/dag) administrert i opptil 79 uker førte ikke til noen klinisk relevante effekter i rotter.

Gingival hyperplasi som ble observert i hunder ved kronisk Isoptinbehandling over perioder på 52 - 78 uker, var reversibel.

Kritisk evaluering viste at kronisk Isoptinbehandling av hunder ikke førte til noen forandringer i klinisk kjemiske parametre.

Teratogenitet

Reproduksjonsstudier er utført på kaniner og rotter ved orale verapamil doser opptil 180 mg/m²/dag og 360 mg/m²/dag (sammenlignet med en maksimal anbefalt human oral daglig dose på 300 mg /m²) uten bevis for teratogenitet. Hos rotter ble det sett forsinket fostervekst og utvikling ved en maternell toksisk dose (reduisert forinntak og vektøkning) tilsvarende den kliniske dosen.

Denne orale dosen har også vist seg å forårsake hypotensjon hos rotter.

Det foreligger imidlertid ingen tilstrekkelige og godt kontrollerte studier hos gravide kvinner.

Karsinogenitet

Isoptin har ikke vist kreftfremkallende effekt.

Mutagenitet

Isoptin er fri for mutagent potensiale i alle utførte studier.

Lokal toleranse

Ingen tegn til lokal intoleranse ble observert etter injeksjon med Isoptin på hunder.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kjerne: Maisstivelse, gelatin, mikrokrySTALLinsk cellulose, talkum, magnesiumstearat, natriumstivelseglykolat (Primojel).

Drasjering: Hypromellose, makrogol 6000, natriumlaurylsulfat, talkum, titandioksid (E171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

40 mg: Enpac: 100 stk.

80 mg: Enpac: 100 stk., 5x50 stk.

120 mg: Enpac: 100 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatis AS
Postboks 194
1371 Asker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

40 mg: 4927

80 mg: 5919

120 mg: 6475

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

40 mg: 1965.04.23 / 2007.03.07

80 mg: 1974.08.14 / 2007.03.07

120 mg: 1979.08.14 / 2007.03.07

10. OPPDATERINGSDATO

21.10.2021