

1. LEGEMIDLETS NAVN

Veramacor 2,5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 2,5 mg verapamilhydroklorid. (verapamil. chlorid.)
Hver ampulle inneholder 2 ml oppløsning som inneholder 5 mg verapamilhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
En klar, steril, fargeløs vandig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Veramacor 2,5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning er indisert til:

- Gjenoppretting av sinusrytme ved takykardier, for eksempel paroksysmal supraventrikulær takykardi
- Reduksjon av den ventrikulære frekvensen ved atrieflutter/-flimmer (unntatt ved Wolff- Parkinson- White (WPW)-syndrom eller Lown- Ganong- Levine (LGL)-syndrom, se pkt. 4.3, Kontraindikasjoner), supraventrikulære ekstrasystoler, ventrikulære ekstrasystoler dersom årsaken er myokardiskemi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne:

De anbefalte intravenøse dosene med verapamilhydroklorid er følgende:

Innledende dose: 5 mg initielt, gitt sakte (over ca. 2 minutter), samtidig som pasienten holdes under konstant observasjon og EKG- og blodtrykk overvåkes.

Gjentatt dose: Dersom den terapeutiske effekten ikke er oppnådd, kan ytterligere 5 mg injiseres etter 5–10 minutter.

Intravenøs infusjon for å opprettholde den terapeutiske effekten: gjennomsnitt 5 til 10 mg/time opp til en total dose på 100 mg/dag, i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukose 50 mg/ml (5 %), Ringers eller lignende oppløsninger (pH ≤ 6,5).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Omhyggelig EKG-overvåking bør alltid utføres når verapamilhydroklorid gis til barn.

Innledende dose:

Barn 1–15 år

0,1 til 0,3 mg/kg kroppsvekt (vanligvis varierer en engangsdose fra 2 til 5 mg) bør gis som en intravenøs bolus over minst 2 minutter. Skal ikke overskride 5 mg.

Gjentatt dose:

Barn 1–15 år

0,1 til 0,3 mg/kg kroppsvekt (vanligvis varierer en engangsdose fra 2 til 5 mg) 30 minutter etter den første dosen dersom den innledende responsen ikke er tilstrekkelig. En engangsdose skal ikke overskrid 10 mg.

Dersom det er tegn på takykardiutløst hjertesvikt (reduisert energi i myokardet), er digitalisering nødvendig før Veramacor administreres intravenøst.

Eldre pasienter:

Dosen bør administreres over minst 3 minutter for å begrense risikoen for uønskede legemiddelvirksomheter.

Administrasjonsmåte

Kun til intravenøs bruk.

Verapamilhydroklorid bør gis som en sakte intravenøs injeksjon over et tidsrom på minst to minutters under kontinuerlig elektrokardiografi- og blodtrykksovervåking.

En infusjonsoppløsning tilberedes ved å bruke natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringers injeksjonsvæske, oppløsning.

For instruksjoner om fortynning før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor verapamilhydroklorid eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kardiogent sjokk.
- Sick- sinus-syndrom (bradykardi- takykardi-syndrom) (unntatt hos pasienter med fungerende kunstig pacemaker).
- Annen- eller tredjegrads AV-blokk (unntatt hos pasienter med fungerende kunstig pacemaker).
- Hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon på mindre enn 35 %, og/eller pulmonalt kiletrykk over 20 mm Hg (med mindre dette er sekundært til en supraventrikulær takykardi som egner seg til verapamilbehandling).
- Samtidig intravenøs administrering av beta- adrenerge blokkere (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Atrieflimmer/-flutter i nærvær av en aksessorisk bypasskanal (f.eks. Wolff- Parkinson- Whites syndrom, Lown- Ganong- Levines syndrom). Disse pasientene er utsatt for risiko for å utvikle ventrikulær takyarytmi med ventrikkelflimmer hvis de gis verapamilhydroklorid
- Bruk under svangerskapet, med mindre legen regner det som vesentlig.
- Alvorlig hypotensjon.
- Ventrikkeltakykardi: Administrering av intravenøs verapamilhydroklorid til pasienter med vid- kompleks ventrikkeltakykardi (QRS > 0,12 sekunder) kan føre til markert hemodynamisk forringelse og ventrikkelflimmer. Korrekt diagnose og differensiering fra vid- kompleks supraventrikulær takykardi før behandling er avgjørende på legevakten.
- Kombinasjon med ivabradin (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Akutt myokardinfarkt

Brukes forsiktig ved akutt myokardinfarkt komplisert av bradykardi, markert hypotensjon eller venstreventrikulær dysfunksjon.

Hjerteblokk / førstegrads AV-blokk / bradykardi / asystole

Verapamilhydroklorid påvirker AV- og SA-knutene og forlenger AV-ledningstiden. Brukes med forsiktighet siden utvikling av annen- eller tredjegrads AV-blokk (kontraindikasjon) eller unifasikulært, bifasikulært eller trifasikulært grenblokk krever seponering i etterfølgende doser av verapamilhydroklorid og start av egnet behandling om nødvendig.

Verapamilhydroklorid påvirker AV- og SA-knutene og kan i sjeldne tilfeller medføre annen- eller tredjegrads AV-blokk, bradykardi og i ekstreme tilfeller asystolia. Dette har større sannsynlighet for å skje hos pasienter med sick-sinus-syndrom (SA-knutesykdom), som er vanligere hos eldre pasienter.

Asystolia hos andre pasienter enn pasienter med sick-sinus-syndrom er vanligvis av kort varighet (få sekunder eller mindre), og tilstanden går spontant tilbake til AV-nodal eller normal sinusrytme. Dersom dette ikke skjer straks, bør det innledes egnet behandling umiddelbart. Se pkt. Bivirkninger.

For pasienter med hjertesvikt eller pasienter som er mottakelige for hjertesvikt, bør det administreres digoksin før verapamilbehandling siden det kan forverre eller fremskynde hjertesvikt.

Vær svært forsiktig ved:

Førstegrads AV-blokk, bradykardi < 50 slag/min, hypotensjon < 90 mmHg systolisk og ventrikulær takykardi (QRS-kompleks $\geq 0,12$ s).

Dersom det forekommer akutte kardiovaskulære bivirkninger, må behandlingen være som for overdosering (se pkt. 4.9).

Hjertesvikt

Pasienter med hjertesvikt og ejeksjonsfraksjon over 35 % bør kompenseres før de starter behandling med verapamil og bør hele veien få tilstrekkelig behandling.

Hypotensjon

Intravenøs verapamilhydroklorid medfører ofte en reduksjon i blodtrykk under utgangsnivå som vanligvis er kortvarig og asymptomatisk, men som kan føre til svimmelhet.

Nevromuskulære transmisjonsforstyrrelser

Verapamilhydroklorid bør brukes med forsiktighet i nærvær av sykdommer der nevromuskulær transmisjon påvirkes (myasthenia gravis, Lambert- Eatons syndrom, fremskreden Duchennes muskeldystrofi).

Respiratorisk stillstand er rapportert hos én pasient med progressiv muskeldystrofi etter administrering av verapamil.

Antiarytmika (se pkt. 4.5)

Digitalis

Intravenøs verapamilhydroklorid har vært brukt samtidig med digitalispreparater. Siden begge legemidlene bremser AV-ledningen, bør pasienter overvåkes for AV-blokk eller kraftig bradykardi.

Kinidin

Intravenøs verapamilhydroklorid er administrert til et lite antall pasienter som får kinidin oralt. Noen tilfeller av hypotensjon er rapportert hos pasienter som bruker kinidin oralt, og som fikk intravenøs verapamilhydroklorid.

Vær derfor forsiktig ved bruk av denne legemiddelkombinasjonen.

Flekainid

En studie med friske frivillige viste at samtidig administrering av flekainid og verapamilhydroklorid kan ha som tilleggseffekter å redusere myokardiets sammentrekning, forlenge AV-ledningen og forlenge repolariseringen.

Disopyramid

Til data om mulige interaksjoner mellom verapamilhydroklorid og disopyramid er innhentet, bør ikke disopyramid gis innenfor 48 timer før eller 24 timer etter administrering av verapamilhydroklorid.

Beta-adrenerge blokkere

Gjensidig potensiering av kardiovaskulære virkninger (AV-blokk av høyere grad, redusert hjertefrekvens av høyere grad, induksjon av hjertesvikt og styrket hypotensjon) kan forekomme. Asymptomatisk bradykardi (36 slag/minutt) med ambulerende atriepacemaker har vært observert hos en pasient som samtidig fikk timolol (en beta- adrenerg blokker) øyedråper og oral verapamilhydroklorid.

Intravenøst verapamilhydroklorid har vært administrert til pasienter som får orale betablokkere. Siden begge legemidlene kan redusere myokardsammentrekningen eller AV-ledningen, bør risikoen for skadelige interaksjoner vurderes. Samtidig administrering av intravenøse betablokkere og intravenøs verapamilhydroklorid har ført til alvorlige bivirkninger (se Kontraindikasjoner), særlig hos pasienter med alvorlig kardiomyopati, kongestiv hjertesvikt eller nylig myokardinfarkt.

Intravenøs verapamilhydroklorid og intravenøse beta- adrenerge blokkerende legemidler (f.eks. propranolol) bør ikke administreres tett i tid (innenfor noen timer), siden begge kan ha en beroligende effekt på myokardiets sammentrekning og AV-ledning.

Andre spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

I sjeldne tilfeller har det forekommet alvorlige hemodynamiske bivirkninger etter intravenøs administrering av verapamil hos nyfødte og spedbarn. Vær derfor forsiktig ved administrering av Veramacor til yngre barn.

Nedsatt nyrefunksjon

Selv om nedsatt nyrefunksjon i robuste komparative studier har vært påvist å ha ingen effekt på farmakokinetikken til verapamil hos pasienter med terminal nyresvikt, antyder flere kasusrapporter at verapamil bør brukes forsiktig og med nøye overvåking hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Verapamil kan ikke fjernes ved hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

En liten andel av pasienter behandlet med verapamilhydroklorid reagerer med livstruende negativ respons, herunder rask ventrikulær frekvens (ved atrieflutter/-flimmer i nærvær av en aksessorisk bypasskanal), markert hypotensjon eller ekstrem bradykardi/asystole).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml ampulle, og er så godt som «natriumfritt».

Veramacor kan fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringers infusjonsvæske, oppløsning. Det bør tas hensyn til dette for pasienter med kontrollert natriumdiett (se pkt 6.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I sjeldne tilfeller forekom det alvorlige bivirkninger, herunder når pasienter med alvorlig kardiomyopati, kongestiv hjertesvikt eller nylig myokardinfarkt fikk intravenøst beta- adrenerg blokkerende legemiddel eller disopyramid samtidig med intravenøs verapamilhydroklorid.

Samtidig bruk av verapamilhydrokloridinjeksjon med legemidler som reduserer den adrenerge funksjonen, kan føre til en overdrevent kraftig hypotensiv respons.

Mulige interaksjoner knyttet til CYP450-systemet

In vitro-metabolske studier indikerer at verapamilhydroklorid blir metabolisert av cytokrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C18. Verapamil er påvist å være en hemmer av CYP3A4-enzymet og P- glykoprotein (P- gp). Klinisk signifikante interaksjoner er rapportert med hemmere av CYP3A4 som forårsaker forhøyet verapamilhydrokloridnivå i plasma, mens induktorer av CYP3A4 har forårsaket redusert verapamilhydrokloridnivå i plasma. Pasientene bør derfor overvåkes for legemiddelinteraksjoner. Samtidig administrering av verapamil med et legemiddel kjent for

primært å bli metabolisert av CYP3A4 eller kjent for å være et P- gp-substrat kan være forbundet med forhøyninger i legemiddelkonsentrasjoner som kan øke eller forlenge både de terapeutiske og uønskede virkningene av det samtidig administrerte legemidlet.

Ved samtidig administrering av verapamil og legemidler med kardiodepressiv virkning og/eller hemmende virkninger på pulsgenerering eller -ledning, f.eks. beta- reseptorblokkere, antiarytmika og inhalasjonsanestetika bør det holdes utkikk etter mulige tilleggseffekter (AV-blokkering, bradykardi, hypotensjon, hjertesvikt).

Fremfor alt bør ikke verapamil gis intravenøst dersom pasienten behandles med betareseptorblokkere (unntatt ved intensivbehandling).

Det må tas hensyn til den blodtrykkssenkende effekten av verapamil hos pasienter som behandles med antihypertensiva.

Tabellen nedenfor inneholder en liste over potensielle interaksjoner med verapamil:

Samtidig administrert legemiddel	Potensiell effekt på verapamil eller samtidig administrert legemiddel	Kommentar
Alfablokkere		
Prazosin	↑ prazosin C _{max} (~40 %) uten effekt på halveringstiden	Additiv hypotensiv effekt.
Terazosin	↑ terazosin AUC (~24 %) og C _{max} (~25 %)	
Antiarytmika		
Flekainid	Minimal effekt på plasmaclearance av flekainid (<~10 %); ingen effekt på plasmaclearance av verapamil	Se pkt. 4.4
Kinidin	↓oral kinidinclearance (~35 %)	Hypotensjon. Lungeødem kan forekomme hos pasienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.
Antistomatika		
Teofyllin	↓oral og systemisk clearance med ~20 %	Clearancereduksjonen var mindre hos røykere (~11 %)
Antikonvulsiva/antiepileptika		
Karbamazepin	↑ karbamazepin AUC (~46 %) hos pasienter med refraktær partiell epilepsi	Økte karbamazepinnivåer. Dette kan gi bivirkninger av karbamazepin, for eksempel dobbeltsyn, hodepine, ataksi eller svimmelhet.
Fenytoin	↓ verapamilkonsentrasjoner i plasma	
Antidepressiva		
Imipramin	↑ imipramin AUC (~15 %)	Ingen effekt på nivået av aktiv metabolitt, desipramin
Antidiabetika		
Glibenklamid (glyburid)	↑ glibenklamid C _{max} (~28 %) AUC (~26 %)	

Metformin	Samtidig administrering av verapamil med metformin kan redusere effekten av metformin.	
Midler for gikt		
Kolkisin	Mulige ↑ kolkisinnivåer ↑ kolkisin AUC (~ 2,0 ganger) og C _{max} (~1,3 ganger)	Lammelse (tetraparese) forbundet med kombinert bruk av verapamil og kolkisin har vært rapportert i ett tilfelle etter markedsføring. Dette kan skyldes at kolkisin krysser blod-hjerne-barrieren på grunn av CYP3A4- og P- gp-hemming av verapamil. Kombinert bruk av verapamil og kolkisin anbefales ikke. Reduser kolkisindosen.
Antiinfektiva		
Klaritromycin	Mulige ↑ i verapamilnivåer	
Erytromycin	Mulige ↑ i verapamilnivåer	
Rifampicin	↓ verapamil AUC (~97 %), C _{max} (~94 %), Oral biotilgjengelighet (~92 %) med oral administrering av verapamil	Den blodtrykksenkende effekten kan bli redusert.
Telitromycin	Mulige ↑ i verapamilnivåer	
Antineoplastika		
Doksorubicin	↑ doksorubicin AUC (104 %) og C _{max} (61 %) med oral administrering av verapamil	Hos pasienter med småcellet lungekreft
	Ingen betydelig endring i doksorubicin PK med intravenøs administrering av verapamil	Hos pasienter med fremskredne neoplasmer
Barbiturater		
Fenobarbital	↑ oral verapamilclearance (~5 ganger)	
Benzodiazepiner og andre anksiolytika		
Buspiron	↑ buspiron AUC, C _{max} med ~3,4 ganger	
Midazolam	↑ midazolam AUC (~3 ganger) og C _{max} (~2 ganger)	
Betablokkere		
Metoprolol	↑ metoprolol AUC (~32,5 %) og C _{max} (~41 %) hos anginapasienter	Se pkt. 4.4
Propranolol	↑ propranolol AUC (~65 %) og C _{max} (~94 %) hos anginapasienter	
Hjerteglykosider		
Digitoksin	↓ total digitoksinclearance fra kroppen (~27 %) og ekstrarenal clearance	

	(~29 %)	
Digoksin	Friske pasienter: ↑ C _{max} (~44 %) ↑ digoksin C _{12h} (~53 %) ↑ C _{ss} (~44 %) og ↑ AUC (~50 %)	Reduser digoksindosen. Se pkt. 4.4
H2-reseptorantagonister		
Cimetidin	↑ AUC på R(~25 %) og S(~40 %) verapamil med tilsvarende ↓ i R- og sverapamil-clearance	Cimetidin reduserer verapamilclearance etter intravenøs administrering av verapamil.
Immunologika/immunsuppressiva		
Ciklosporin	↑ ciklosporin AUC, C _{ss} , C _{max} med ~45 %	
Everolimus	Everolimus: ↑ AUC (~3,5 ganger) og ↑ C _{max} (~2,3 ganger) Verapamil: ↑ C _{min} (~2,3 ganger)	Konsentrasjonsbestemmelser og dosejusteringer for everolimus kan være nødvendig.
Sirolimus	Sirolimus ↑ AUC (~2,2 ganger); Sverapamil ↑ AUC (~1,5 ganger)	Konsentrasjonsbestemmelser og dosejusteringer for sirolimus kan være nødvendig.
Takrolimus	Mulige ↑ takrolimus-nivåer	
Lipidsenkende midler (HMG CoA-reduktasehemmere)		
Atorvastatin	Mulige ↑ atorvastatinnivåer Øk verapamil AUC (~43 %)	Behandling med HMG CoA-reduktasehemmere hos en pasient som bruker verapamil, bør startes ved lavest mulig dose og titreres opp. Dersom verapamilbehandling skal tilføyes for pasienter som allerede bruker en HMG CoA-reduktasehemmer, må det vurderes å redusere statindosen og retitrere mot kolesterolkonsentrasjoner i serum. Fluvastatin, pravastatin og rosuvastatin blir ikke metabolisert av CYP3A4 og har mindre sannsynlighet for å interagere med verapamil.
Lovastatin	Mulige ↑ lovastatinnivåer ↑ verapamil AUC (~63 %) og C _{max} (~32 %)	
Simvastatin	↑ simvastatin AUC (~2,6 ganger), C _{max} (~4,6 ganger)	
Serotoninreseptoragonister		
Almotriptan	↑ almotriptan AUC (~20 %) ↑ C _{max} (~24 %)	
Urikosurika		
Sulfinpyrazon	↑ oral clearance av verapamil (~3 ganger) ↓ Biotilgjengelighet (~60 %)	Den blodtrykksenkende effekten kan bli redusert.
	Ingen endring i PK med intravenøs administrering av verapamil	
Antikoagulantia		
Dabigatran	Verapamil, umiddelbar	Blødningsrisikoen kan øke. Dabigatrandosen med

	<u>frisetting</u> ↑ dabigatran ($C_{\max}$ opp til 180 %) og AUC (opp til 150 %) <u>Verapamil, vedvarende frisetting</u> ↑ dabigatran ($C_{\max}$ opp til 90 %) og AUC (opp til 70 %)	oral verapamil må kanskje reduseres. (Se dabigatranetikett for doseinstruksjoner).
Andre direkte orale antikoagulantia (DOAC-er)	Økt absorpsjon av DOAC-er siden de er P- gp-substrater og, dersom det er relevant, dessuten redusert eliminering av DOAC-er som er metabolisert av Cyp 3A4, kan øke den systemiske biotilgjengeligheten av DOAC-er.	Noen data antyder en mulig økt blødningsrisiko, særlig hos pasienter med ytterligere risikofaktorer (se DOAC-etikett for mer informasjon).
Annen hjertebehandling		
Ivabradin	Bruk sammen med ivabradin er kontraindisert på grunn av den ytterligere hjertefrekvenssenkende effekten av verapamil på ivabradin	Se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner
Hiv-antivirale midler		
Ritonavir	↑ plasmakonsentrasjoner av verapamil	På grunn av det metabolske hemmende potensialet til noen av de hiv-antivirale midlene, for eksempel ritonavir, kan konsentrasjonene av verapamil i plasma øke. Vær forsiktig, ellers kan verapamildosen bli redusert.
Annet		
Grapefruktjuice	↑ R- (~49 %) og S- (~37 %) verapamil AUC ↑ R- (~75 %) og S- (~51 %) verapamil $C_{\max}$	Elimineringshalveringstid og nyreclearance ikke påvirket. Grapefruktjuice bør derfor ikke inntas med verapamil.
Johannesurt	↓ R- (~78 %) og S- (~80 %) verapamil AUC med tilsvarende reduksjoner i $C_{\max}$	
Litium		Økt sensitivitet overfor virkningene av litium (nevrotoksisitet) er rapportert under samtidig behandling med verapamilhydroklorid og litium med enten ingen endring eller en økning i litiumnivået i serum. Tilsetning av verapamilhydroklorid har imidlertid også ført til redusert litiumnivå i serum hos pasienter som får kronisk stabilt oralt litium. Pasienter som får begge legemidler, bør overvåkes nøye.
Nevromuskulære blokkerende midler		Kliniske data og dyrestudier antyder at verapamilhydroklorid kan fremme aktiviteten av

		nevromuskulære blokkerende midler (curarelignende og depolariserende). Det kan være nødvendig å redusere dosen av verapamilhydroklorid og/eller dosen av det nevromuskulære blokkerende midlet når legemidlene brukes samtidig.
Aspirin		økt blødningstendens
Etanol (alkohol)	↑ etanolnivåer i plasma	
Antihypertensiva, diuretika, vasodilatorer	Potensiering av den hypotensive effekten	
Proteinbundne legemidler		Siden verapamilhydroklorid er tett bundet til plasmaproteiner, bør det administreres med forsiktighet til pasienter som får andre svært proteinbundne legemidler.
Inhalasjonsanestetika		Når inhalasjonsanestetika og kalsiumantagonister brukes samtidig, for eksempel injeksjon av verapamilhydroklorid, bør hver titreres forsiktig for å unngå unødig kardiovaskulær depresjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige og velkontrollerte studiedata hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet.

Siden studier med reproduksjon av dyr ikke alltid er prediktive for respons hos mennesker, skal verapamil kun brukes under svangerskapet (særlig i første trimester) hvis legen regner det som av vesentlig nytte.

Verapamil krysser placentabarrieren og kan påvises i veneblod i navlestrengen under fødsel.

Amming

Verapamilhydroklorid/metabolitter skilles ut i morsmelken hos mennesker. Begrensede data fra oral administrering til mennesker har vist at den relative dosen av verapamil til spedbarn er lav (0,1–1 % av morens orale dose), og at bruk av verapamil kan være forlikelig med amming.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Det er risiko for alvorlige bivirkninger for spedbarn som ammes. Verapamil bør derfor brukes under amming bare dersom det er vesentlig for morens velferd.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunn av den antihypertensive effekten kan verapamilhydroklorid avhengig av den individuelle responsen påvirke reaksjonsevnen i den grad at det svekker evnen til å kjøre bil, bruke maskiner eller arbeide under farlige forhold. Dette gjelder desto mer i starten av behandlingen, ved doseøkning, ved bytte fra et annet legemiddel og sammen med alkohol. Verapamil kan øke alkoholnivået i blodet og gjøre at alkoholen elimineres saktere. Alkohol kan derfor virke sterkere enn normalt.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert med verapamil fra kliniske studier, overvåking etter markedsføring eller kliniske fase IV-studier og angis nedenfor etter organsystem.

Frekvensene er definert som:

svært vanlige ($\geq 1/10$)
 vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
 mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
 sjeldne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$)
 svært sjeldne ($< 1/10.000$)
 ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

De vanligst meldte bivirkningene var:

hodepine
 svimmelhet
 gastrointestinale sykdommer: kvalme, forstoppelse og buksmerter
 bradykardi
 takykardi
 palpitasjoner
 hypotensjon
 rødme
 perifert ødem
 fatigue

Bivirkninger meldt fra kliniske studier med verapamil og overvåkingsaktiviteter etter markedsføring

MedDRA Organklasse- system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ukjent
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensitivitet
Nevrologiske sykdommer	Ørhet, hodepine		Parestesi, tremor	Ekstrapyramidal sykdom, lammelse (tetraparese) ¹ , anfall
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hyperkalemi
Psykiatriske lidelser			Somnolens	Nervøsitet
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus	Vertigo
Hjertesykdommer	Bradykardi	Palpitasjoner, takykardi		Atrioventrikulær blokk (1°, 2°, 3°), hjerter- svikt, hjertestans, bradyarytmi, sinusstans, sinusbradykardi, asystolia
Kar- sykdommer	Rødme, hypotensjon			Vasodilatasjon, erytromelalgi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Bronkospasme, dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse, kvalme	Buk- smerter	Oppkast	Ubehag i bukområdet, gingival hyperplasi, ileus
Hud- og			Hyperhidrose	Angioødem,

underhuds- sykdommer				Stevens- Johnsons syndrom, erythema multiforme, alopeci, kløe, pruritt, purpura, makulopapuløst utslett, elveblest, utslett, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Artralgi, muskelsvakhet, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier				Nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Erekttil dysfunksjon, galaktoré, gynecomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem	Fatigue		
Undersøkelser				Økt prolaktinnivå i blodet, økt transaminase- nivå, økt alkalisk fosfatasenivå i blodet, økt leverenzymnivå

¹Lammelse (tetraparese) forbundet med kombinert bruk av verapamil og kolkisin har vært rapportert i ett tilfelle etter markedsføring. Dette kan skyldes at kolkisin krysser blod-hjerne-barrieren på grunn av CYP3A4- og P- gp-hemming av verapamil. Se *Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon*.

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 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc. www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Hypotensjon, bradykardi opp til høygradig AV-blokk og sinusstans, hyperglykemi, stupor, metabolsk acidose og akutt lungesviktsyndrom. Det har skjedd dødsulykker som følge av overdosering.

Behandling

Det bør treffes vanlige tiltak for intensivbehandling. Verapamilhydroklorid kan ikke fjernes ved hemodialyse.

Den spesifikke motgiften er kalsium, f.eks. 10–20 ml i en 10 % kalsiumglukonatoppløsning administrert intravenøst (2,25–4,5 mmol), eventuelt gjentatt eller gitt som kontinuerlig dryppinfusjon (f.eks. 5 mmol/time). Følgende tiltak kan også være nødvendige:

Ved annen- eller tredjegrads AV-blokk, sinusbradykardi, asystolia: atropin, isoprenalin, orciprenalin eller pacemakerbehandling. Asystolia bør håndteres ved vanlige tiltak, bl.a. beta-adrenerg stimulering (f.eks. isoproterenolhydroklorid).

Ved hypotensjon: dopamin, dobutamin, norepinefrin.

Hvis det er tegn på vedvarende myokardsvikt: dopamin, dobutamin, eventuelt gjentatte kalsiuminjeksjoner og andre legemidler som øker hjertesammentrekningen kombinert med isoprenalin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive kalsiumantagonister med direkte virkning på hjertet, fenylalkylaminderivater.

ATC-kode: C08DA01

Verapamilhydroklorid er et hvitt eller praktisk talt hvitt krystallinsk pulver. Det er praktisk talt luktfritt og har en bitter smak. Det er løselig i vann, fritt løselig i kloroform, tungt løselig i alkohol og praktisk talt uløselig i eter.

Det kjemiske navnet for verapamilhydroklorid er benzenacetonitril, α - [3- [2- (3, 4-dimetoksyfenyl)etyl] metylaminol]propyl]- 3, 4- dimetoksy- α - (1- metyletyl)hydroklorid.

Det har en molekylvekt på 491,07, og molekylformelen er $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$.

Virkemekanisme og farmakodynamiske effekter: Verapamil hemmer den transmembrane innstrømningen av kalsiumioner til hjertet og cellene i den vaskulære glatte muskulaturen. Myokardiets oksygenforbruk reduseres direkte som følge av effekten på myokardcellens energiforbrukende metabolske prosesser og indirekte på grunn av en redusert afterload.

På grunn av effekten på koronar vaskulær glatt muskulatur forbedrer verapamil den myokardiale blodstrømmen, også i post- stenotiske områder, og demper koronare spasmer.

Disse egenskapene bidrar til den antiiskemiske og antianginale effekten av verapamil ved alle typer koronararteriesykdom.

Verapamil har en markert antiarytmisk effekt, særlig ved supraventrikulære arytmier. Det forsinket pulsledning i AV-knuten. Sinusrytme gjenopprettes og/eller den ventrikulære frekvensen normaliseres derfor avhengig av typen arytmi.

Vanligvis blir hastigheten enten ikke påvirket eller bare minimalt redusert.

Den antihypertensive effekten av verapamil skriver seg fra en reduksjon i perifer vaskulær resistens, uten økning i hjerterefrekvens som refleksrespons. Så tidlig som dag 1 av behandlingen faller blodtrykk. Effekten er påvist å vedvare også ved langtidsbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Verapamilhydroklorid er en racemisk blanding bestående av like deler av R- enantiomer og S- enantiomer.

Verapamil er i stor grad metabolisert. Norverapamil er én av 12 metabolitter som er identifisert i urinen, har 10–20 % av den farmakologiske aktiviteten til verapamil og representerer 6 % av alt utskilt legemiddel. Konsentrasjonene av norverapamil og verapamil i plasma ved steady state tilsvarer hverandre. Steady-state etter flere doser én gang per dag nås etter tre–fire dager.

Mer enn 90 % av absorbert verapamil blir raskt absorbert fra tynntarmen etter oral administrering. Halveringstider mellom 3 og 7 timer har vært målt for eliminering av uendret virkestoff fra plasma etter enkeltstående intravenøs og oral administrering. Biotilgjengeligheten er cirka to ganger høyere

med gjentatt administrering. Forekomsten av mat har ingen effekt på biotilgjengeligheten av verapamil.

Distribusjon

Verapamil blir utstrakt distribuert i alle kroppsvevene, og distribusjonsvolumet går fra 1,8 til 6,8 l/kg hos friske studiedeltakere. Plasmaproteinbinding for verapamil er ca. 90 %.

Metabolisme

Verapamil er i stor grad metabolisert. In vitro-metabolske studier indikerer at verapamil blir metabolisert av cytokrom P450, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C18. Hos friske menn gjennomgår oralt administrert verapamilhydroklorid omfattende metabolisme i leveren, idet 12 metabolitter er identifisert, for det meste bare i spormengder. De viktigste metabolittene er identifisert som forskjellige N og O- dealkylerte produkter av verapamil. Av disse metabolittene har bare norverapamil en betydelig farmakologisk effekt (cirka 20 % av den opprinnelige forbindelsen), som ble observert i en studie med hunder.

Ved koronarhjertesykdom og hypertensjon ble det ikke funnet noen korrelasjon mellom den terapeutiske effekten og plasmakonsentrasjonen. En definitiv korrelasjon med plasmanivået ble bestemt bare for effekten på PR-intervallet.

Eliminasjon

Etter intravenøs infusjon elimineres verapamil bi- eksponentielt, med en rask tidlig distribusjonsfase (halveringstid cirka fire minutter) og en langsommere terminal elimineringsfase (halveringstid to–fem timer). Etter oral administrering er halveringstiden for elimineringen tre–sju timer. Cirka 50 % av en administrert dose elimineres renalt innen 24 timer, 70 % innen fem dager. Opp til 16 % av en dose skilles ut i avføringen. Cirka 3–4 % av legemidler som skilles ut i nyrene, skilles ut som uendret legemiddel.

Total clearance av verapamil er nesten like høy som den hepatiske blodstrømmen, cirka 1 l/h/kg (område: 0,7–1,3 l/h/kg).

Spesielle populasjoner

Pediatrisk

Det foreligger begrenset informasjon om farmakokinetikken i den pediatriske populasjonen. Etter intravenøs dosering var gjennomsnittlig halveringstid av verapamil 9,17 timer, og gjennomsnittlig clearance var 30 l/h, mens det er cirka 70 l/h for en 70 kg voksen.

Plasmakonsentrasjonene ved stabil tilstand ser ut til å være litt lavere i den pediatriske populasjonen etter oral dosering sammenlignet med konsentrasjonene observert hos voksne.

Geriatrik

Aldring kan påvirke farmakokinetikken til verapamil gitt til hypertensive pasienter.

Elimineringshalveringstiden kan forlenges hos eldre. Den antihypertensive effekten av verapamil ble påvist ikke å være aldersrelatert.

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon har ingen effekt på farmakokinetikken til verapamil. Det fremgår av komparative studier hos pasienter med terminal nyresvikt og pasienter med friske nyrer. Verapamil og norverapamil blir ikke vesentlig fjernet ved hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

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

Verapamilhydroklorid, administrert intravenøst, er påvist å bli raskt metabolisert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonsstudier er utført med kaniner og rotter ved orale verapamildoser opp til 180 mg/m²/dag og 360 mg/m²/dag (sammenlignet med en høyeste anbefalt oral daglig dose på 300 mg/m² hos mennesker) og har ikke vist tegn på teratogenitet. Hos rotten var imidlertid en dose tilsvarende den kliniske dosen (360 mg/m²) embryocidal og forsinket fosterets vekst og utvikling. Disse effektene forekom ved maternal toksisitet (gjenspeilet av redusert fôrinntak og vektøkning hos mordyrene). Denne orale dosen har også vist seg å forårsake hypotensjon hos rotter. Det er imidlertid ingen tilstrekkelige og velkontrollerte studier med gravide kvinner.

De kardiovaskulære funnene og den diffuse gingivale hyperplasien som ses i den kroniske toksisiteten til verapamilhydroklorid, hensyntas i pkt. 4.8 (Bivirkninger).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid
Saltsyre 10 % (justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Veramacor injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning er uforlikelig med oppløsninger med pH over 6,5. Av stabilitetsårsaker anbefales ikke dette legemidlet til fortynning med natriumlaktatinjeksjon, USP i polyvinylkloridposer.

Det bør unngås å blande intravenøs verapamilhydroklorid med albumin, amfotericin b, hydralazinhydroklorid eller trimetoprim og sulfametoksazol.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6 da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

4 år

Den kjemiske og fysiske stabiliteten under bruk av Veramacor 2,5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning etter fortynning til 0,05 mg/ml og 0,5 mg/ml er påvist i 24 timer ved 25 °C og 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør den tilberedte oppløsningen brukes umiddelbart, med mindre fortynningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser under og før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Legemidlet er dosert i ampuller av fargeløst glass, med en merking for ampulleåpning. En selvklebende etikett er festet på hver ampulle.

10 ampuller er plassert i en blister av PVC-film.
1 blister er plassert i en eske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

For å klargjøre en infusjon kan det brukes natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukose 50 mg/ml (5 %), Ringers eller lignende injeksjonsvæske, oppløsninger (pH ≤ 6,5) til å fortynne til en konsentrasjon på 0,05 mg/ml og 0,5 mg/ml.

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikkelmateriale og misfarging før de administreres, når oppløsningen og beholderen tillater dette.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MT nr 21-14300

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

21.03.2023

10. OPPDATERINGSDATO

21.03.2023