

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Isoptin Retard 120 mg og 240 mg forðatöflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Verapamilhýdróklóríð 120 mg og 240 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

120 mg: Hvítar forðatöflur auðkenndar „120 SR“ á annarri hliðinni og „KNOLL“ á hinn hliðinni.
240 mg: Ljósgrænar forðatöflur með deiliskoru. Auðkenndar „Δ“ beggja megin við deiliskoruna á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til að fyrirbyggja hjartaöng (angina pectoris). Til að fyrirbyggja og meðhöndla ofansleglahraðtakt, þar með talið gáttatíf og gáttaflókt. Háþrýstingur. Fyrirbyggjandi meðferð í kjölfar bráðs hjartadreps (acute myocardial infarct).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fullorðnir: 240 mg 1-2 sinnum á sólarhring.

Forðatöflurnar á að taka inn í heilu lagi. Forðatöflurnar má hvorki mylja né tyggja.

Börn: Ekki má nota lyfið handa börnum.

Aðgengi:

Venjulega eykst aðgengi verapamils við langtímameðferð. Því getur verið nauðsynlegt að breyta skammti eftir 2-3 vikna meðferð.

Meðferð með Isoptin Retard ætti ekki að stöðva skyndilega eftir langtímanotkun. Mælt er með að minnka skammta smám saman.

Aldraðir

Hjá öldruðum eru umbrot við fyrstu umferð um lifur skert (aukið aðgengi) og brotthvarf hægara. Því skal íhuga að minnka skammt.

Skert nýrnastarfsemi:

Fyrirliggjandi upplýsingum er lýst í kafla 4.4. Verapamil skal nota með varúð og undir nánu eftirliti hjá sjúklingum með skerta nýrnastarsemi.

Skert lifrarstarfsemi:

Minnka skal skammt verapamils hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, vegna þess að aðgengi verapamils getur aukist og hætta er á uppsöfnun (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Isoptin Retard ef eitthvað af eftirtöldu á við:

- Ofnæmi fyrir virka innihaldsefninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Gáttasleglarof af II. og III. gráðu og heilkenni sjúks sínushnúts, að undanskildum sjúklingum með starfhæfan gangráð.
- Hjartabilun með skertu útfallsbroti (minna en 35%) og/eða fleygþrýsting yfir 20 mm Hg (nema hann sé afleiðing ofanslegilshraðsláttar sem meðferð með verapamil hefur áhrif á).
- Hjartalost.
- Gáttaflökt eða gáttatif sem tengist auka leiðslubraut (accessory conducting pathway) (t.d. Wolff-Parkinson-White og Lown-Ganong-Levine heilkenni) Þeir sjúklingar eru í hættu á að fá hjartsláttarglöp, sleglatif meðtalið, ef verapamilhýdróklóríð er gefið.
- Samhliða notkun ivabradins (sjá kafla 4.5).
- Digitaliseitrun.
- Ofnæmi fyrir öðrum kalsíumgangalokum.
- Sleglahraðsláttur, breikkun QRS-fléttu.
- Alvarlegur lágþrýstingur.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Brátt hjartadrep

Verapamil skal nota með varúð í bráðu hjartadrepi sem hægsláttur, áberandi lágþrýstingur eða vinstri slegilsbilun fylgir.

Leiðslurof í hjarta/ Gáttasleglarof af I. gráðu/ Hægsláttur/ Samdráttarleysi í hjarta (asystole)

Verapamilhýdróklóríð hefur áhrif á gáttaslegla- og sínushnútt og lengir gáttaslegla leiðslutímamann, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum getur leitt til gáttasleglarofs af II. eða III. gráðu, hægsláttar og í einstaka tilvikum til samdráttarleysis í hjarta. Líklegast er að sjá það hjá sjúklingum með heilkenni sjúks sínushnúts, sem er algengast hjá öldruðum sjúklingum. Verapamil skal nota með varúð, því meðferð skal hætt við gáttasleglarof af II. eða III. gráðu (frábending) eða einsfasa, tvífasa eða þriggjasfasa rof.

Samdráttarleysi í hjarta, nema hjá sjúklingum með heilkenni sjúks sínushnúts, varir vanalega í stuttan tíma (nokkrar sekúndur eða skemur) og fer af sjálfsdáðum í gáttasleglatakt eða eðlilegan sínustakt. Ef það gerist ekki strax skal tafarlaust hefja viðeigandi meðferð. Sjá kafla 4.8.

Lyf við hjartsláttartruflunum, beta-blokkar meðtaldir

Gagnkvæm mögnun á virkni hjarta- og æðakerfis (versnun gáttasleglarofs, frekari hæging á hjartslætti, tilkoma hjartabilunar og aukinn lágþrýstingur).

Tilkynnt hefur verið um einkennalausn hægslátt (36 slög/mínútu) með sveimgangráð (wandering atrial pacemaker) hjá sjúklingum sem samhliða fengu tímólól (beta-blokki) augndropa og verapamilhýdróklóríð til inntöku.

Digoxín

Ef verapamil er gefið samhliða digoxíni skal minnka skammtinn af digoxíni. Sjá kafla 4.5.

Hjartabilun

Hjá sjúklingum með hjartabilun og útfallsbrot meira en 35% skal taka tillit til þess áður en meðferð með verapamil hefst og skulu þeir stöðugt fá fullnægjandi meðferð.

Flecainid

Rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að við samhliða gjöf flekainíðs og verapamils geta komið fram samlegðaráhrif, sem minnka samdráttargetu hjartavöðvans og framlengja gáttasleglaleiðni og endurskautun.

HMG-CoA redúktasa hemlar (statin)

Sjá kafla 4.5.

Skert nýrnastarfsemi

Nokkur sjúkratilvik benda til að nota þurfi verapamil með varúð og undir nánu eftirliti hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þrátt fyrir að samanburðarrannsóknir hafi sýnt að skert nýrnastarfsemi hafi engin áhrif á lyfjahvörf verapamils hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á lokastigi.

Verapamil er ekki hægt að fjarlægja með blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Nota skal verapamil af varúð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá einnig kafla 4.2).

Auk þess skal gæta varúðar við notkun verapamils við eftirfarandi kringumstæður:

- Alvarleg vanstarfsemi vinstri slegils (þ.e. útfallsbrot vinstri slegils er <30%).
- Ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu.
- Ósæðarþrenging.
- Sjúkdómar sem hafa áhrif á tauga- og vöðvaleiðni (vöðvaslensfár (myasthenia gravis, Lambert-Eaton heilkenni, Duchennes vöðvarýrnun sem er langt gengin).

Á meðan á meðferð varir skal hafa eftirlit með henni með hjartalínuriti og blóðþrýstingsmælingum.

Forðast á samhliða meðferð með beta-blokkum.

Viðhafa þarf sérstakt eftirlit við notkun verapamils hjá nýburum og börnum vegna þess að þau geta verið næmari fyrir hjartsláttartruflunum af völdum verapamils.

Sjúklingar sem fá meðferð með verapamili eiga ekki að drekka greipaldinsafa, sjá kafla 4.5.

Isoptin Retard 120 mg forðatöflur:

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Isoptin Retard 240 mg forðatöflur:

Hver skammtur inniheldur 1,6 mmól af natríum. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun.

Lyfið inniheldur 37,1 mg af natríum í hverri töflu sem jafngildir 1,9 % af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðis-málastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro rannsóknir á umbrotum benda til þess að verapamilhýdróklóríð umbroti fyrir tilstilli cyto-krom P450 ensímanna CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C18. Greint hefur verið frá klínískt marktækum milliverkunum við CYP3A4-hemla og P-glýkóprótein (P-gp), sem leitt hafa til aukinnar plasmabéttni verapamilhýdróklóríðs en lyf sem hvetja CYP3A4 hafa leitt til minnkaðrar plasmabéttni verapamilhýdróklóríðs. Því er mælt með að fylgst sé með því hvort milliverkanir við önnur lyf komi fram hjá sjúklingunum. Samhliða gjöf verapamils og lyfs sem einkum er umbrotið af CYP3A4 eða er hvarfefni fyrir P-gp getur tengst aukningu á þéttni lyfja sem getur aukið og lengt bæði verkun og aukaverkanir lyfsins sem gefið er samhliða.

Samhliða notkun lyfs	Möguleg áhrif á verapamil eða á lyfið sem notað er samhliða	Athugasemdir
Alfa-blokkar		
Prazosin	Aukning á prazosin C-max (~40%) án áhrifa á helmingunartíma	Aukin lágþrýstingsverkun
Terazosin	Aukning á terazosin AUC (~24%) og C _{max} (~25%)	
Lyf við hjartsláttartruflunum		
Flecainid	Minni háttar áhrif á flecainid-plasma úthreinsun (<~10%); engin áhrif á verapamil-plasma úthreinsun	Samlegðaráhrif, sjá kafla 4.4
Kinidin	Minnkun á úthreinsun kinidins eftir inntöku (~35%)	Lágþrýstingur Lungnabjúgur getur komið fram hjá sjúklingum með hjartavöðvakvilla með þrengingum og ofstækkun
Astmalyf		
Teophyllin	Minnkun á úthreinsun eftir inntöku og altæka (systemic) gjöf um ~20%	Minnkun á úthreinsun var minni hjá reykingafólki (~11%)
And-adrenvirk lyf		
Clonidin	Kröftug milliverkun við verapamil fyrst og fremst vegna mikilla áhrifa clonidins og verapamils á AV leiðni	
Flogaveikilyf/krampastillandi lyf		
Carbamazepin	Aukning á carbamazepin AUC (~46%) hjá sjúklingum með hlutaflog	Aukning í þéttni carbamazepins. Það getur leitt til aukaverkana carbamazepins, svo sem tvísýni, höfuðverks, slingurs eða sundls
Fenytoin	Minnkun á plasmabéttni verapamils	
Lyf við þunglyndi		
Imipramin	Aukning á imipramin AUC (~15%)	Engin áhrif á þéttni virka umbrotsefnisins desipramins
Sykursýkilyf		
Glibenclamid	Hækkun á glibenclamid C-max (~28%), AUC (~26%)	
Lyf við þvagsýrugigt		
Colchicin	Aukning á AUC colchicins (~2-föld) og C _{max} (~1,3-föld)	Minnka skal skammt colchicins
Sýklalyf		
Erythromycin	Möguleg aukning á verapamil þéttni	
Clarithromycin	Getur hamlað niðurbroti verapamils og því valdið hættu á uppsöfnun verapamils Möguleg hækkun á verapamil þéttni	

Rifampin	Lækkun á verapamil AUC (~97%), C _{max} (~94%), aðgengi eftir inntöku (~92%)	Blóðþrýstingslækkandi áhrif geta minnkað
Telithromycin	Möguleg aukning á verapamil þéttni	
Æxlishefjandi lyf		
Doxorubicin	Aukning á doxorubicin AUC (104%) og C _{max} (61%) við gjöf verapamil til inntöku	Hjá sjúklingum með smáfrumu lungnakrabbamein
Barbituröt		
Phenobarbital	Aukning á úthreinsun verapamils eftir inntöku (~5-föld)	
Benzodiazepin og önnur kvíðastillandi lyf		
Buspiron	Aukning á buspiron AUC, C _{max} (~3,4- föld)	
Midazolam	Aukning á midazolam AUC (~3-föld) og C _{max} (~2-föld)	
Beta-blokkar		
Metoprolol	Aukning á metoprolol AUC (~32,5%) og C _{max} (~41%) hjá sjúklingum með hjartaöng	Sjá kafla 4.4
Propranolol	Aukning á propranolol AUC (~65%) og C _{max} (~94%) hjá sjúklingum með hjartaöng	Sjá kafla 4.4
Digitalisglýkosíðar		
Digitoxin	Lækkun á heildarúthreinsun digitoxins (~27%) og aukning á nýrnaúthreinsun (~29%)	
Digoxin	Heilbrigðir sjálfboðaliðar: Aukning á C _{max} (44%), aukning á C _{12klst.} (~53%), aukning á C _{ss} (~44%) og aukning á AUC (~50%)	Minnka skammt digoxíns. Sjá einnig kafla 4.4
H₂ viðtakablokkar		
Cimetidin	Aukning á AUC fyrir R- (~25%) og S- (~40%) verapamil með samsvarandi lækkun á úthreinsun R- og S-verapamil	
Svæfingalyf til innöndunar	Geta aukið áhrif verapamils á hjarta- og æðakerfi	
Ónæmislyf/Ónæmisbælandi lyf		

Ciclosporin	Aukning á ciclosporin AUC, C_{ss} , C_{max} (~45%)	
Everolimus	Everolimus: Aukning á AUC (~3,5-föld) og aukning á C_{max} (~2,3-föld) Verapamil: Aukning á $C_{through}$ (~ 2,3-föld)	Nauðsynlegt getur verið að gera þéttmælingu og aðlaga skammt
Sirolimus	Aukning á sirolimus AUC (~2,2-föld); aukning á S-verapamil AUC (~1,5-föld)	Nauðsynlegt getur verið að gera þéttmælingu og aðlaga skammt
Tacrolimus	Möguleg aukning á tacrolimus þéttni	
Blóðfitulækkandi lyf (HMG-CoA redúktasa hemlar)		
Atorvastatin	Möguleg aukning á atorvastatin þéttni Aukning á verapamil AUC (~43%)	
Lovastatin	Möguleg aukning á lovastatin þéttni. Aukning á verapamil AUC (~63%) og C_{max} (~32%)	
Simvastatin	Aukning á simvastatin AUC (~2,6-föld) og C_{max} (~4,6-föld)	
Sérhæfð serótónínvirk lyf		
Almotriptan	Aukning á almotriptan AUC (~20%) og aukning á C_{max} (~24%)	
Lyf við þvagsýrugigt		
Sulfinpyrazon	Aukning á verapamil úthreinsun eftir inntöku (~3-föld). Minnkun á aðgengi (~60%)	Blóðþrýstingslækkandi áhrif geta minnkað
Blóðþynningarlyf		
Dabigatran	Aukning á dabigatran (C_{max} allt að 90% og AUC (allt að 70%))	Aukin hættu á blæðingu. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta dabigatrans samhliða verapamili. Sjá upplýsingar um dabigatran vegna skömmtunar.
Önnur segavarnarlyf til inntöku sem ekki eru K-vítamín hemlar (NOAK))	Aukið frásög NOAK-lyfja þar sem þau eru hvarfefni fyrir P-gp, ásamt skerts brotthvarfs NOAK-lyfja sem eru umbrotin af CYP3A4, geta aukið altækt aðgengi segavarnarlyfja.	Sum gögn benda til þess að blæðingarhætta sé hugsanlega aukin, einkum hjá sjúklingum með marga áhættuþætti. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta af NOAK-lyfi við samhliða notkun verapamils til inntöku (sjá leiðbeiningar um skömmtun segavarnarlyfsins)
Önnur meðferð tengd hjarta		
Ivabradin	Ekki má nota ivabradini samhliða þar sem viðbótaráhrif verapamils á ivabradin hægir enn frekar á hjartslætti.	Sjá kafla 4.3
Annað		

Greipaldinsafi	Aukning á R- (~49%) og S- (~37%) verapamil AUC Aukning á R- (~75%) og S- (~51%) verapamil C _{max}	Helmingunartími brotthvarfs og úthreinsun um nýrun verða ekki fyrir áhrifum. Því á ekki að drekka greipaldinsafa með verapamili.
Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St. Johns's wort, <i>Hypericum perforatum</i>)	Lækkun á R- (~78%) og S- (~80%) verapamil AUC með samsvarandi lækkun á C _{max}	
Dantrolen (innrennslislyf)	Greint hefur verið frá banvænu sleglatífi hjá dýrum eftir samtímis gjöf verapamils og dantrolens í bláæð. Samhliða notkun kalsíumgangaloka og dantrolens getur því mögulega haft í för með sér alvarlega áhættu (sjá kafla 4.3)	
Vöðvaslakandi lyf	Áhrif vöðvaslakandi lyfja geta verið aukin	

Aðrar milliverkanir lyfja og frekari upplýsingar um milliverkanir lyfja.

Blóðþrýstingslyf, þvagræsilyf, æðavíkkandi lyf

Aukin blóðþrýstingslækkandi verkun.

Lyf til meðferðar við HIV sýkingum

Sum lyf til meðferðar á HIV sýkingum, eins og ritonavir, geta hugsanlega haft hamlandi áhrif á umbrot og því getur þéttni verapamils í plasma hækkað. Gæta skal varúðar við notkun lyfja til meðferðar gegn HIV sýkingum eða lækka skammta af verapamil.

Lítíum

Við samhliða notkun lítíums og verapamils hefur verið tilkynnt um aukna eiturverkun lítíum á taugar, annað hvort með óbreyttri eða aukinni serumþéttni lítíums.

Hins vegar hefur samhliða notkun verapamils einnig leitt til lækkunar á serumþéttni lítíums hjá sjúklingum sem fengu langvarandi, stöðuga meðferð með lítíum. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá bæði lyfin.

Metformín

Samhliðagjöf verapamils og metformíns getur dregið úr virkni metformíns.

Vöðvaslakandi lyf

Áhrif vöðvaslakandi lyfja geta aukist. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammtinn af verapamilhýdróklóríði og/eða skammt vöðvaslakandi lyfsins þegar lyfin eru gefin samhliða.

Acetylsalicylsýra

Auknar líkur á blæðingum.

Áfengi (etanól)

Aukin plasmþéttni etanóls.

HMG Co-A reduktasahemlar (statín)

Hefja á meðferð með HMG CoA reduktasahemlum (t.d. simvastatin, atorvastatin eða lovastatin) hjá sjúklingum sem nota verapamil með minnsta mögulega skammti og auka skammta smám saman. Ef hefja á meðferð með verapamil hjá sjúklingi sem er þegar að nota HMG CoA reduktasahemla (t.d. simvastatin, atorvastatin eða lovastatin) skal íhuga minnkun á skammti statíns og stilla skammta aftur

miðað við kólesterólþéttni í sermi. Fluvastatin, pravastatin og rosuvastatin umbrotna ekki fyrir tilstilli CYP3A4 og líkurnar á milliverkunum við verapamil eru minni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga:

Ekki skal nota verapamil nema brýna nauðsyn beri til og ávinningurinn vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Verapamil fer yfir fylgju og finnst í bláæðarblóði í naflastreng eftir fæðingu.

Brjóstgjöf:

Þau takmörkuðu gögn sem liggja fyrir varðandi inntöku verapamils hjá mönnum hafa sýnt að hlutfallslegur skammtur verapamils hjá brjóstmylkingi er lágur (0,1 – 1% af skammti til inntöku fyrir móður) og notkun verapamils er ásættanleg við brjóstgjöf. Vegna mögulegrar hættu á alvarlegum aukaverkunum hjá brjóstmylkingi á aðeins að nota verapamil ef það er nauðsynlegt fyrir heilbrigði móðurinnar.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vegna blóðþrýstingslækkandi verkunar, háð viðbrögðum einstaklingsins, getur verapamil skert viðbragðshæfni sem getur dregið úr hæfni til aksturs ökutækja, notkunar véla eða vinnu við hættulegar aðstæður. Þetta á einkum við í upphafi meðferðar, þegar skammtur er aukinn, þegar skipt er um lyf og í tengslum við neyslu alkóhóls. Eftir neyslu getur verapamil aukið magn af alkóhóli í blóði og hægt á brotthvarfi sem eykur verkun alkóhóls.

4.8 Aukaverkanir

Algengasta aukaverkunin sem ekki tengist hjartanu er hægðatregða sem getur komið fram hjá allt að 10-35% sjúklinga. Aðrar algengar aukaverkanir eru höfuðverkur, sundl og bjúgur á ökkulum (af völdum æðavíkkunar), sljóleiki, þreyta, hægsláttur (11%), hjartabilun, lágþrýstingur, meltingartruflun, ógleði, kláði, útbrot, ofsakláði, hárlós, getuleysi, óreglulegar tíðablæðingar og brjóstaspenna.

Taflan hér fyrir neðan sýnir aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við notkun verapamils, annað hvort í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu.

Aukaverkununum er raðað upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Ónæmiskerfi Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ og $< 1/100$)	Ofnæmi.
Innkirtlar Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ og $< 1/100$)	Blóðþrólaktínhækkun.
Efnaskipti og næring Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ og $< 1/100$)	Lystarleysi.
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Blóðkalíumhækkun.
Geðræn vandamál Algengar ($> 1/100$ og $< 1/10$)	Svefntruflanir, líflegar draumfarir.
Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ og $< 1/100$)	Rugl, þunglyndi, martraðir.
Taugakerfi Mjög algengar - Algengar ($> 1/100$)	Sundl, sljóleiki, höfuðverkur.
Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ og $< 1/100$)	Dofi/náladofi, skjálfti.

Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000, þar með talin einstök tilvik)	Parkinsonsheilkenni, yfirlið.
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Utanstrýtuheilkenni, lömum (útlimalömunarsnertur), heilablóðfall
Augu Sjaldgæfar (> 1/1.000 og < 1/100)	Sjóntruflanir.
Eyru og völundarhús Sjaldgæfar (> 1/1.000 og < 1/100)	Eyrnasuð, svimi.
Hjarta Mjög algengar - Algengar (> 1/100)	Hægsláttur, hjartabilun.
Algengar (> 1/100 og < 1/10)	I. gráðu AV-rof, skert hjartastarfsemi, hraðsláttur, sínusstopp, leiðslufluflanir.
Sjaldgæfar (> 1/1.000 og < 1/100)	Hjartsláttarónot.
Mjög sjaldgæfar (< 1/1.000)	Samdráttarleysi í hjarta, hjartalost, sleglatif.
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	AV-blokk II og III
Æðar Mjög algengar - Algengar (> 1/100)	Lágþrýstingur með einkennum (yfirleitt í tengslum við notkun lyfsins í bláæð), andlitsroði með hitatilfinningu.
Sjaldgæfar (> 1/1.000 og < 1/100)	Roði, heltiköst, roði og verkir í útlimum (erythromelalgia).
Mjög sjaldgæfar - Koma örsjaldan fyrir (< 1/1.000)	Marblettir.
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Bjúgur á útlimum.
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti Mjög sjaldgæfar (> 1/10.000 og < 1/1.000)	Berkjukrampar.
Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000, þar með talin einstök tilvik)	Barkakýliskrampar.
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Andnauð.
Meltingarfæri Mjög algengar - Algengar (> 1/100)	Hægðatregða, meltingartruflun, ógleði.
Sjaldgæfar (> 1/1.000 og < 1/100)	Munnþurrkur, niðurgangur, kviðverkir, magaóþægindi, uppköst, garnarlömun.
Mjög sjaldgæfar - Koma örsjaldan fyrir (< 1/1.000)	Ofvöxtur tannholds.
Lifur og gall Sjaldgæfar (> 1/1.000 og < 1/100)	Hækkun lifrarensíma.
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Hækkað prólaktín í blóði.
Húð og undirhúð Mjög algengar - Algengar (> 1/100)	Kláði, exem, ofsakláði, hárlos.

Mjög sjaldgæfar (> 1/10.000 og < 1/1.000)	Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðapot, aukin svitamyndun.
Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000, þar með talin einstök tilvik)	Ljóseitrunarhúðbólga, skinnflagningsbólga, ofsabjúgur, purpuri.
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Skalli, dröfnuörðubrot.
Stoðkerfi og stoðvefur Sjaldgæfar (> 1/1.000 og < 1/100)	Vöðvakrampar.
Mjög sjaldgæfar - Koma örsjaldan fyrir (< 1/1.000)	Vöðvaverkir, liðverkir.
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Vöðvaslappleiki.
Nýru og þvafæri Sjaldgæfar (> 1/1.000 og < 1/100)	Óeðlilega tíð þvagliát.
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Nýrnabilun.
Æxlunarfæri og brjóst Mjög algengar - Algengar (> 1/100)	Ristruflanir, óreglulegar tíðablæðingar, brjóstaspenna.
Mjög sjaldgæfar - Koma örsjaldan fyrir (< 1/1.000)	Brjóstastækkun hjá körlum.
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Mjólkurflæði.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar - Algengar (> 1/100)	Þreyta, hitatilfinning, ökklabjúgur.
Sjaldgæfar (> 1/1.000 og < 1/100)	Brjóstverkur.

Í einstaka tilvikum hefur, eftir markaðssetningu, verið greint frá lömum (lömum í útlimum) í tengslum við samhliða notkun verapamils og colchicins. Þetta gæti orsakast af því að colchicin fer yfir blóðheilahemil vegna hömlunar verapamils á P-glykópróteini og CYP3A4. Sjá kafla 4.5.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Eitranir

Fullorðnir

2-2,4 g höfðu í för með sér eitranir sem leiddu til dauða.

1,6-2 g höfðu í för með sér alvarlega til mjög alvarlega eitrun, en 280-320 mg höfðu í för með sér væga eitrun.

Aldraðir

480-560 mg höfðu í för með sér væga eitrun.

Börn

2 ára: 80 mg, eftir magaskolun: Engin einkenni.

Einkenni

Klínísk einkenni koma fram 1 klst. eftir inntöku skammts sem er aðeins 5-10 sinnum stærri en ráðlagður skammtur. Einkenni eru m.a. brátt andnaðarheilkenni, sljóleiki, rugl og krampar. Ógleði, uppköst, hitamók, efnaskiptablóðsýring og blóðsykurshækkun geta komið fram. Gera má ráð fyrir leiðslutruflunum í hjarta, þ.m.t. algeru AV-rofi, lágþrýstingi, hæglætti sem getur endað í losti og dái, sínusstoppi ásamt vaxandi hröðum hnúttakti og samdráttarleysi í hjarta.

Meðferð

Til að koma í veg fyrir frásog:

Gefa má endurtekna skammta af lyfjakolum til að koma í veg fyrir frásog verapamils. Komi magaskolun til greina má hún ekki fresta notkun lyfjakola. Verapamil getur verið til staðar í þörmum í allt að 48 klst. sem virkur forði sem getur frásogast.

Sértækar ráðstafanir:

Hjá fullorðnum má í upphafi gefa 10 til 20 ml af 10% kalsíumglúkónati (2,25 til 4,5 mmól) í bláæð (3-5 mg kalsíum/kg hjá börnum) og síðan með 5 mmól/klst. innrennslisraða. Við AV-rofi af II. til III. gráðu eða hæglætti má nota atropin eða isoprenalin og ef nauðsyn krefur má nota gangráð. Samdráttarleysi í hjarta skal meðhöndla með venjulegum aðferðum, beta-adrenvirk örvun (t.d. isoprenalin) meðtalín. Ef lágþrýstingur er til staðar eftir vökvagjöf er hægt að nota dopamin, dobutamin eða noradrenalín. Ekki er unnt að fjarlægja verapamil með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkur eftir verkun: Fenylalkylaminafleiður; sértækir kalsíumgangalokar með bein áhrif á hjarta, ATC flokkur: C 08 D A 01

Verapamil hindrar innflæði kalsíumjóna í gegnum himnur vöðvafrumna hjartans og himnur sléttra vöðva í æðum. Súrefnisþörf hjartans minnkar vegna beinna áhrifa á orkukræfa efnaskiptaferla hjartavöðvans og vegna óbeinna áhrifa vegna minnkaðs mótþrýstings (afterload).

Áhrif Isoptin á hindrun innflæðis kalsíums í slétta vöðva kransæða leiða til aukins gegnumflæðis blóðs í hjartavöðvanum, einnig á svæðum aftan þrengsla (post stenosis) og draga úr samdrætti í kransæðum. Þessir eiginleikar koma að verkun Isoptin gegn blóðþurrð og hjartaöng, í öllum tegundum kransæðasjúkdóma.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Isoptin verða vegna minna viðnáms í útæðum sem fram kemur án þess að auka hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingur lækkar fljótt og jafnvel á fyrsta degi meðferðar og áhrifin eru viðvarandi, einnig í langtíma meðferð.

Isoptin hentar til meðferðar á öllum gerðum háþrýstings:

- eitt og sér til meðferðar við vægum til miðlungs hækkuðum þrýstingi og til samtímis meðhöndlunar með öðrum lyfjum við háþrýstingi (sérstaklega þvagræsilyfjum).
- til samtímis notkunar með ACE-hemlum við alvarlegri tilvikum háþrýstings, samanber nýjar niðurstöður rannsókna

Áhrif Isoptin á eðlilegan blóðþrýsting eru hverfandi.

Isoptin hefur marktæk áhrif á hjartsláttartruflanir, sérstaklega hjartsláttartruflanir ofan slegla. Það hægir á rafboðum AV-hnútsins. Afleiðing þess er stöðugur sinustaktur og/eða að sleglatíðnin verður eins og áður, háð tegund hjartsláttartruflunar. Eðlileg hjartsláttartíðni næst aftur eða verður lítið eitt hægari.

5.2 Lyfjahvörf

Verapamilhýdróklóríð er óljósvirk blanda af jöfnum hlutum af R-handhverfunni og S-handhverfunni. Verapamil umbrotnar að miklu leyti. Norverapamil, eitt af 12 þekktum umbrotsefnum í þvagi, hefur 10 – 20% af lyfjafræðilegri verkun verapamils og er 6% af lyfinu útskilið þannig. Plasmabéttni norverapamils og verapamils við jafnvægi (steady-state) er eins. Jafnvægi eftir endurtekna skammta næst eftir þrjú til fjóra daga.

Frásog

Verapamil frásogast hratt og nánast alveg í smáþörmunum. Frásogshlutfallið er stærra en 90%. Vegna mikils umbrots við fyrstu ferð um lifur er meðaltal altæks aðgengis óbreytts lyfs eftir stakan skammt af töflum 22% og 33% eftir stakan skammt af forðatöflum. Aðgengi verapamils verður u.þ.b. tvisvar sinnum meira við endurtekinn skammt. Mesta plasmabéttni verapamilhýdróklóríðs næst 1 til 2 klst. eftir gjöf taflna og 4 til 5 klst. eftir gjöf forðataflna. Mesta plasmabéttni norverapamil næst u.þ.b. 1 klst eftir gjöf taflna og 5 klst eftir gjöf forðataflna. Neysla fæðu samtímis hefur engin áhrif á aðgengi verapamils.

Fylgni milli meðferðaráhrifa og plasmabéttni hefur hvorki sést við hjartasjúkdóma með blóðþurrð né við háþrýsting. Aðeins þegar um er að ræða lengingu á PR-bili er greinileg fylgni á milli plasmabéttni og áhrifa. Þegar forðalyf er gefið sést lenging á þéttiferli verapamils í plasma og hann er einnig flatari og einsleitari heldur en eftir gjöf lyfja án forðaverkunar.

Dreifing

Verapamil hefur mikla dreifingu í vefi. Dreifingarrúmmálið er frá 1,8-6,8 l/kg hjá heilbrigðum.

Binding við plasmaprótein er um 90%.

Verapamil fer yfir fylgju, þéttni í naflastrengsblóði er 20-92% af plasmabéttni móður.

Þótt að verapamil berist í brjóstamjólk er þéttin, við notkun meðferðarskammts, við þær aðstæður svo lág að ekki er vænst merkjanlegra lyfjafræðilegra áhrifa á brjóstmylking.

Umbrot

Verapamil umbrotnar að verulegu leyti. *In vitro* rannsóknir benda til þess að verapamilhýdróklóríð umbroti fyrir tilstilli cytokrom P450 ensímanna CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C18. Hjá heilbrigðum mönnum umbrotnar verapamil eftir inntöku að verulegu leyti í lifur og 12 umbrotsefni hafa verið greind, meirihlutinn í snefilmagni. Mikilvægustu umbrotsefni verapamils eru ýmis N- og O-afalkýleruð efni.

Í rannsókn hjá hundum hefur einungis norverapamil reynst hafa markverða lyfjafræðilega virkni (u.þ.b. 20% af verkun verapamils), en önnur umbrotsefni virðast vera nánast óvirk.

Brotthvarf

Helmingunartíminn eftir inntöku er 3 til 7 klst. Útskilnaður verapamils og umbrotsefna er aðallega með þvagi, en þar af skiljast aðeins um 3-4% út sem verapamil. U.þ.b. 50% af gefnum skammti skilst út á 24 klst., 55-60% á 48 klst. og 70% á 5 dögum. Allt að 16% skilst út með hægðum.

Heildarúthreinsun verapamils er næstum því jöfn blóðflæði til lifrar, u.þ.b. 1 l/klst./kg (á bilinu 0,7-1,3 l/klst./kg).

Börn

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi um lyfjahvörf hjá börnum.

Eftir gjöf í bláæð var meðallengd helmingunartíma fyrir verapamil 9,17 klst. og meðallengd úthreinsunar var 30 l/klst., en er um það bil 70 l/klst. hjá fullorðnum einstaklingi sem vegur 70 kg. Jafnvægi plasmabéttni virðist vera nokkuð lægra hjá börnum en fullorðnum eftir inntöku.

Aldraðir

Aldur getur haft áhrif á lyfjahvörf verapamils þegar það er gefið sjúklingum með háþrýsting.

Helmingunartími brotthvarfs getur verið lengri hjá öldruðum. Blóðþrýstingslækkandi áhrif voru ekki háð aldri.

Skert nýrnastarfsemi

Í samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með lokastigs nýrnabilun og sjúklingum með heilbrigð nýru var sýnt fram á að nýrnastarfsemi hefur ekki áhrif á lyfjahvörf verapamils. Brotthvarf verapamils og norverapamils verður ekkert að ráði við blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Helmingunartími verapamils er lengri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi vegna minni úthreinsunar eftir inntöku og vegna meira dreifingarrúmmáls.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir hafa verið gerðar á æxlun hjá kanínum og rottum við inntöku skammta af verapamli sem námu allt að 180 mg/m²/dag og 360 mg/m²/dag (borið saman við ráðlagðan hámarksskammt til inntöku hjá mönnum sem nemur 300 mg/m²) og komu ekki fram neinar vísbendingar um vanskapandi áhrif. Þó sáust áhrif sem ollu fósturdauða og skertum vexti og þroska fóstura hjá rottum við skammta sem jafngiltu klínískum skömmtum (300 mg/m²). Þessi áhrif komu fram samhliða eituráhrifum á móðurina (sem birtust í skertu fæðunámi og aukinni þyngd kvendýra). Einnig hefur verið sýnt fram á að þessir skammtar til inntöku valda lágþrýstingi hjá rottum. Ekki liggja þó fyrir fullnægjandi samanburðargögn um þungaðar konur.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristölluð sellulósa, Ph.Eur
Natríumalgínat, Ph.Eur
Póvídon, Ph.Eur
Magnesíumsterat, Ph.Eur
Etanól, vatnsfrítt, Ph.Eur (ekki til staðar í endanlegri vöru)
Hreinsað vatn, Ph.Eur
Hypromellosa 2910, Ph.Eur
Macrogol 400, Ph.Eur
Macrogol 6000, Ph.Eur
Montanglýkólvax, DAB
Títantvíoxíð (E171), Ph.Eur
Talkúm Ph.Eur

Litarefni:

240 mg: E104 og E132.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

120 mg: 2 ár.

240 mg: 3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning.

Pakkningastærðir: 28 og 98 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun, og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis ApS
Borupvang 1
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

120 mg forðatöflur: MTnr 930178 (IS)
240 mg forðatöflur: MTnr 870049 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

120 mg:
Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. nóvember 1994.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. maí 2009.
240 mg:
Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. mars 1993.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 6. maí 2009.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

2. nóvember 2021.