Verapamil Mylan

Mylan

Tablett 40 mg

Avregistreringsdatum: 2023-11-22 (Tillhandahålls ej) (bikonvexa, vita, filmdragerade, 7 mm, märkta "VL/40" och "G")

Kalciumantagonist

Aktiv substans:

Verapamil

ATC-kod:

C08DA01

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-02-16.

Indikationer

Verapamil Mylan är indicerat för behandling av vuxna vid:
Hypertoni. Angina pectoris. Profylaktisk behandling efter den akuta fasen av en hjärtinfarkt när beta-adrenoceptorblockerare ej kan användas. Förmakstakyarytmier och AV-nodala takyarytmier. Verapamil ska användas då behandling med diuretika och/eller beta-receptorblockerare ej har givit önskad effekt eller är olämpliga.

Verapamil Mylan är indicerat för behandling av barn vid: Arytmier

Kontraindikationer

Obehandlat AV-block av grad II och III.

Sick sinus syndrom.

Akut hjärtinfarkt med samtidig bradykardi, markant hypotension eller vänsterkammardysfunktion.

Förmaksflimmer i kombination med WPW.

Hjärtsvikt med reducerad vänsterkammarejektionsfraktion(<=35 %), och/eller symptomatisk systolisk hjärtsvikt (NYHA klass II-IV).

Digitalisintoxikation.

Kardiogen chock.

Användning i kombination med ivabradin (se avsnitt Interaktioner).

För indikationen profylaktisk behandling efter den akuta fasen av hjärtinfarkt gäller dessutom bradykardi, samtidig behandling med beta-adrenoceptor-blockerare och intravenöst verapamil.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering
Interindividuella variationer i första passage-metabolismen medför att dosen bör avpassas individuellt. Det föreligger ingen direkt korrelation mellan plasmakoncentration och effekt.

Följande riktlinjer gäller:
Vuxna:
Hypertoni: 240-480 mg/dag fördelat på 2-3 doseringstillfällen. Dosen bör inte överskrida 160 mg per dostillfälle.
Angina, arytmier: 240-480 mg/dag fördelat på 3-4 doseringstillfällen. Under kortare tid kan dosen höjas (upp till 720 mg/dygn).
Förebyggande behandling efter den akuta fasen av en hjärtinfarkt: Ges till patienter där beta-adrenoceptorblockerare ej kan användas, t ex vid obstruktiv lungsjukdom. Som underhållsdos 120 mg 3 gånger dagligen. Behandlingen skall påbörjas tidigast 7-14 dagar efter hjärtinfarkten. Om komplikationer i form av hjärtsvikt förelegat under infarktförloppet skall Verapamil Mylan ej ges.

Pediatrisk population:
Behandling av arytmier:
4-10 mg/kg/dag fördelat på 2-3 doser för spädbarn. För större barn bör en lägre dos, 3-6 mg/kg/dag, administreras.

Nedsatt leverfunktion:
Dosen av verapamil kan behöva justeras med särskild noggrannhet hos patienter med nedsatt leverfunktion och låga doser ska ges initialt (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetiska egenskaper).

Varningar och försiktighet

Vid hypotoni, bradykardi samt obehandlat AV-block grad I med bifascikulärt block.

Aortastenos och elektrolytrubbningar, speciellt hypokalemi.

Oral kombinationsbehandling med beta-receptorblockerare skall undvikas på grund av risk för allvarlig bradyarytmi. Beta-receptorblockerare och verapamil medför ömsesidig potentiering av kardiovaskulära effekter (högre grad av AV-blockad, förstärkt frekvensdämpande effekt, induktion av hjärtsvikt och förstärkt hypotension). Asymptomatisk bradykardi (36 slag/min) med vandrande pacemakerfokus i förmaket har observerats hos en patient som samtidigt behandlades med timolol ögondroppar och oral verapamil hydroklorid. Interaktionsproblem uppkommer främst när beta-receptorblockerande medel ges som injektion hos en patient som behandlas med verapamil samt vid hög dosering. Oral kombinationsbehandling är att betrakta som en specialistuppgift vid mycket svår angina pectoris.

Patienter med tidigare eller nuvarande symptom av hjärtsvikt bör ha en ejektionsfraktion högre än 35 % innan verapamilbehandlingen startas och under behandlingens gång.

Verapamil Mylan ska användas med försiktighet till patienter med sjukdomar med påverkad neuromuskulär överföring (t ex myasthenia gravis, Eaton-Lambert syndrom, långt framskriden Duchennes muskeldystrofi.

Nedsatt njurfunktion

Trots att jämförande studier har visat att nedsatt njurfunktion hos patienter med njursvikt i slutstadium inte påverkar verapamils farmakokinetik antyder flera fallrapporter att verapamil ska användas med försiktighet och under noggrann övervakning hos patienter med nedsatt njurfunktion. Verapamil kan inte tas bort med hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av verapamil blir förstärkt och förlängd på grund av nedsatt första passage-metabolism. Använd med försiktighet vid kraftigt nedsatt leverfunktion (se även avsnitt Dosering och administreringssätt).

Verapamil Mylan innehåller laktos och natrium

Tabletten innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Interaktioner

Metaboliska *in vitro*-studier indikerar att verapamil metaboliseras av cytokrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C18. Verapamilhydroklorid hämmar P-glykoprotein och cytokrom P450 CYP3A4. Kliniskt signifikanta interaktioner har rapporterats med hämmare av CYP3A4 som orsakat höjda plasmanivåer av verapamilhydroklorid medan inducerare av CYP3A4 har orsakat sänkta plasmanivåer av verapamilhydroklorid. Patienter skall övervakas med avseende på interaktioner. Samtidig administrering av verpamilhydroklorid och läkemedel som primärt metaboliseras av CYP3A4 eller är P-glykoproteinsubstrat kan vara associerad med ökade läkemedelskoncentrationer. Detta kan öka eller förlänga både terapeutisk effekt och biverkningar av det samadministrerade läkemedlet.

Följande kombination med Verapamil Mylan bör undvikas:

Beta- receptorblockerare: I kombination med beta-*receptorblockerare* (har beskrivits för atenolol, propranol, metoprolol och pindolol) kan verapamil framkalla bradykardi och blodtrycksfall. Kombinationen bör undvikas särskilt på patienter med hjärtinkompensation, kardiomyopati eller som nyligen haft hjärtinfarkt. Kalciumantagonister och betablockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion. Se även avsnitt Varningar och försiktighet.

Följande kombinationer med Verapamil Mylan kan kräva dosanpassning:

Andra läkemedel mot högt blodtryck, t ex diuretika och vasodilaterare, kan potentiera den blodtryckssänkande effekten.

Digitoxin: Verapamil kan öka steady state-nivåerna av digitoxin i plasma med ca 30% genom att minska clearance av digitoxin.

Digoxin: En interaktionsstudie visar att C_{max}, C_{12h}, C_{ss} och AUC för digoxin i plasma ökar med upp till 70% när det ges tillsammans med verapamil. Vid kombinationsterapi bör digoxindosen reduceras och digoxinhalten i plasma kontrolleras. Verapamil minskar framför allt biliärt clearance av digoxin. Mekanismen är sannolikt en hämning av transportproteinet P-glykoprotein.

Cimetidin: Kan höja plasmanivåerna av verapamilhydroklorid.

Kinidin: Hypotension. Lungödem kan förekomma hos patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Statiner (HMG-CoA reduktasinhibitorer)
Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med statiner (t ex simvastatin, atorvastatin eller lovastatin). En sänkning av statin-dosen, i enlighet med respektive produktresumé, bör övervägas.

Simvastatin: Efter en engångsdos av simvastatin hämmas dess metabolism via CYP 3A4 av verapamil med ökning av C_{max} (2,6-faldig) och AUC (4,6-faldig). Verapamil ökar även serumkoncentrationen av simvastatinsyra (3,4 gånger).

Sulfinpyrazon: Sulfinpyrazon har rapporterats minska biotillgängligheten för verapamil med cirka 60%. Plasmakoncentrationen av verapamil förväntas därför minska vid samtidig behandling med sulfinpyrazon.

Rifampicin: Vid samtidig administrering av rifampicin och peroralt verapamil ökar clearance av verapamil 32-faldigt, genom en enzyminducerande effekt, vilket leder till drastisk minskning av AUC (AUC minskar med 97 %). Den blodtryckssänkande effekten förväntas minska.

Paklitaxel: R-verapamil hämmar metabolismen av paklitaxel *in vitro*.

Ciklosporin: Under samtidig behandling med verapamil ligger blodkoncentrationen av ciklosporin ca 45% högre (AUC, C_{ss}, C_{max}) än före insättningen av verapamil, sannolikt på grund av läkemedelsmetabolisk interaktion.

Everolimus: Studie vid samtidig behandling med verapamil tyder på att blodkoncentrationen av everolimus stiger vid insättande av verapamil (2,3-faldig ökning av Cmax och 3,5-faldig ökning av AUC), vilket föranleder behov av koncentrationsbestämning och eventuell dosjustering för everolimus.

Sirolimus: Samtidig behandling med verapamil kan öka AUC av sirolimus 2,2-faldigt och AUC av S-verapamil 1,5-faldigt. Koncentrationsbestämning och eventuell dosjustering för sirolimus kan bli nödvändigt.

Takrolimus: Vid samtidig behandling finns risk för en möjlig ökning av takrolimusnivåerna i plasma.

Inhalationsanestetika (inklusive kloroform): Försiktighet tillrådes att ge kalciumblockerare i samband med inhalationsanestesi pga additiva negativt inotropa effekter.

Karbamazepin: Verapamil hämmar metabolismen av karbamazepin med stigande plasmahalter till följd.Detta kan orsaka karbamazepinrelaterade biverkningar. Vid kombinationsterapi bör plasmahalterna av karbamazepin följas.

Klaritromycin, erytromycin och telitromycin
Samtidig behandling med verapamil och klaritromycin, erytromycin eller telitromycin kan leda till ökade nivåer av verapamil troligen pga hämning av verapamils metabolism. Vid samtidig behandling med verapamil och klaritromycin har lågt blodtryck och bradyarytmi rapporterats.

Buspiron: Förbehandling med verapamil ökar plasmakoncentrationen av buspiron (engångsdos) drygt 3-faldigt, sannolikt genom att hämma dess första passage metabolism via CYP 3A4.

Midazolam: Efter tre dagars förbehandling med verapamil oralt (80 mg) ökade plasmakoncentrationen av midazolam efter oral administrering 2-3-faldigt på friska försökspersoner, sannolikt pga hämmad metabolism.

Teofyllin: Verapamil kan öka plasmakoncentrationen av teofyllin.

Neuromuskulära blockerare: Effekten av neuromuskulära blockerare kan potentieras.

Fenytoin: Vid samtidig administrering sänks plasmakoncentrationen av verapamil.

Fenobarbital: Efter 21-dagars förbehandling med 100 mg fenobarbital ökade clearance av peroralt verapamil 5-faldigt vilket resulterade i en minskning av AUC med ca 70-80 %, sannolikt på grund av inducerad metabolism.

Litium: Samtidig administration av litium har visat sig ge upphov till neurotoxicitet.

Kolkicin: Samtidig behandling med kolkicin och verapamil resulterade i en ca 2-faldig ökning av AUC och ca 1,3-faldig ökning av C_{max}. En sänkning av kolkicindosen bör övervägas.

Etanol: Vid samtidigt intag av Verapamil Mylan och alkohol (etanol) kan, hos vissa patienter, en försämrad nedbrytning av etanol ses.

Metformin: Samtidig administrering av verapamil med metformin kan minska effekten av metformin.

Acetylsalicylsyra: Samtidig användning av acetylsalicylsyra kan öka blödningsrisken genom accentuerad hämning av trombocytaggregationen.

Prazosin: Verapamil kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av prazosin.

Terazosin: Verapamil kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av terazosin.

Flekainid: Användning av verapamil med flekainid ska övervägas med försiktighet.

Dabigatranetexilat: När oralt verapamil samadministrerades med dabigatranetexilat (150 mg), ett substrat för transportproteinet p-glykoprotein, ökade C_{max} och AUC för dabigatran, men storleksordningen på denna förändring varierade beroende på vid vilken tidpunkt och i vilken formulering verapamil administrerades. När verapamil 120 mg tablett med omedelbar frisättning administrerades en timme före administrering av

en singel-dos dabigatranexilat, ökade dabigatran C_{max} med cirka 180% och AUC med cirka 150%. Ingen betydelsefull interaktion observerades när verapamil gavs två timmar efter dabigatranexilat (ökning av C_{max} med cirka 10% och AUC med cirka 20%). Noggrann klinisk övervakning rekommenderas när verapamil kombineras med dabigatranetexilat och i synnerhet vid förekomst av blödning, främst hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Andra direktverkande orala antikoagulantia (DOAK, till exempel faktor Xa hämmare så som apixapan och rivaroxaban): Samtidig användning med DOAK leder till ökad absorption av DOAK eftersom de är substrat för p-glykoprotein. I förekommande fall reduceras även elimineringen av DOAK, vilka metaboliseras av CYP3A4, vilket kan öka den systemiska biotillgängligheten av DOAK. Viss data tyder på en möjlig ökning av blödningsrisken, speciellt hos patienter med ytterligare risk faktorer. DOAK-dosen vid samadministrering med verpamil kan behöva reduceras (se doseringsanvisningen för specifikt DOAK).

Ivabradin: Samtidig användning med ivabradin är kontraindicerad på grund av ytterligare sänkning av hjärtfrekvensen vid kombination av verapamil och ivabradin (se avsnitt Kontraindikationer).

Övriga interaktioner:

Doxorubicin: Verapamil hämmar CYP3A4 men även transportproteinet P-glykoprotein. I en studie på fem patienter, med småcellig lungcancer, ökade AUC (med 104%) och t½ för doxorubicin och clearance minskade vid samtidig behandling med verapamil men detta kunde inte bekräftas i en annan studie (utan kontrollgrupp) på 17 patienter, som fick verapamil intravenöst.

Grapefruktjuice: Grapefruktjuice kan höja plasmanivåerna av verapamilhydroklorid.. AUC för R- och S-verapamil ökar med ca 49 % respektive ca 37 % och C_{max} ökar med ca 75 % respektive ca 51 %.

Johannesört: Johannesörts effekt på behandling med verapamil har studerats. AUC för R- och S-verapamil minskade med 78% respektive 80%. Cmax minskade med 76% respektive 78%, men halveringstiden påverkades ej signifikant.

Graviditet

Kalciumantagonister kan hämma prematura kontraktioner i uterus. Säkra belägg saknas för att förlossningen vid fullgången tid förlängs. Risk för hypoxi hos fostret kan uppkomma vid hypotension hos modern och minskad perfusion av uterus på grund av omfördelning av blodflödet genom perifer vasodilatation. Verapamil passerar över till placentan och har uppmätts i blod från navelsträngen. Under graviditet bör därför Verapamil Mylan ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret.

Amning

Verapamil passerar över i modersmjölk. Begränsad erfarenhet visar att barnets relativa dos är liten (0,1 – 1%) i förhållande till moderns orala dos, vilket tyder på att ammande mödrar kan behandlas med verapamil, men på grund av potentiell risk för allvarliga biverkningar hos spädbarn, ska Verapamil Mylan endast ges till ammande mödrar om moderns behov vägts mot riskerna för barnet.

Trafik

Vid behandling med Verapamil Mylan, kan hos vissa patienter, reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, till exempel vid bilkörning.

Biverkningar

Vanligast förekommande är huvudvärk, yrsel, värmekänsla och rodnad i ansiktet, perifera ödem, trötthet och gastrointestinala störningar såsom illamående, obstipation och magsmärta. Hos disponerade patienter och/eller vid hög dosering kan ibland uppträda kardiovaskulära biverkningar som t ex AV-block, sinusbradykardi och hypotension (se Varningar och försiktighet). Dosreduktion kan eventuellt reversera dessa symtom och om nedsatt myokardfunktion uppkommer bör patienten digitaliseras.

Biverkningarna är sammanställda enligt MedDRA klassifisering av organsystem och frekvens. Följande frekvenskategorier används:
Mycket vanliga (≥1/10), Vanliga (≥ 1/100, <1/10), Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100), Sällsynta (≥1/10000, <1/1000), Mycket sällsynta (≥1/100000, <1/10000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningar rapporterade i kliniska studier med verapamil och erfarenhet efter marknadsföring:

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Hyperkalemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Förvirring, sömnrubbning.
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Yrsel, huvudvärk. Parestesier, skakningar (tremor). Extrapyramidalt syndrom
Ögon	Sällsynta	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mycket sällsynta Mycket sällsynta	Vertigo Tinnitus
Hjärtat	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt eller försämring av hjärts vikt, bradykardi. AV-block, sinusarrest och takykardi , palpitationer. Synkope Asystoli
Blodkärl	Vanliga	Hypotension, ansiktsrodnad med värmekänsla
Magtarmkanalen	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Förstoppning, illamående Diarré, buksmärtor, Kräkningar Gingival hyperplasi, ileus
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Pruritus, urticaria Exantem Hyperhidros Fotodermatit, purpura (vaskulit), erythema multiforme, Stevens-John son syndrom, angioödem. Håravfall
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga Mycket sällsynta	Muskelkramp Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Pollakisuri.

	Ingen känd frekvens	Njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Erektil dysfunktion. Galaktorré. Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga Mindre vanliga	Ankelsvullnad, trötthet. Bröstsmärta, anorexi
Undersökningar	Mindre vanliga Sällsynta	Förhöjning av transaminas Förhöjda prolaktinnivåer

Endast i sällsynta fall behövs utsättande av behandlingen eller dosreduktion. Obstipation förekommer oftast i början av behandlingen och kan motverkas med fiberrik kost eller ett milt laxativ.

Det finns en rapport över förlamning (tetrapares) i samband med kombinerad behandling med verapamil och kolkicin. Förlamningen kan ha orsakats av att kolkicin passerat blod-hjärnbarriären till följd av att verapamil hämmat CYP3A4 och P-glykoprotein. Se avsnitt Interaktioner.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

2-2,4 g till vuxna gav letal intoxikation. 80 mg till 2-åringar gav efter ventrikeltömning ej några symtom. 280-320 mg till vuxen samt 480-560 mg till åldring gav måttlig intoxikation. 1,6-2 g till vuxna gav allvarlig-mycket allvarlig intoxikation.

Symtom: De viktigaste tecknen och symtomen av överdos med verapamil beror på den farmakologiska effekten av läkemedlet på hjärta-kärlsystemet: Bradykardi (ibland takykardi), blodtrycksfall, AV-block I-III, AV-dissociation, VES, kammarflimmer, asystoli, sinusarrest. Yrsel, huvudvärk, medvetandesänkning, koma, kramper. Akut andnödssyndrom (ARDS), dyspné, lungödem (icke-kardiellt) och apné. Acidos, hypokalemi, hyperglykemi,eventuellt hypokalcemi. Flush, hypotermi. Illamående och kräkningar. Njurpåverkan. Rhabdomylos, tarmischemi. Dödsfall har inträffat efter överdosering.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, i vissa fall även sent, kol. Parenteralt kalcium och beta-adrenerg stimulering har använts. Atropin bör ges *före* ventrikeltömningen (på grund av risk för vagusstimulering). Eventuellt laxermedel. EKG-övervakning. Respiratorbehandling på vid indikation. Korrigering av syrabas- och elektrolytstatus. Vid bradykardi och block: Atropin eventuellt upprepat eller isoprenalin initialt 0,05-0,1 µg/kg/min. Pacemaker tidigt i svåra fall. Vid hypotension: Vätska intravenöst, kalciumglubionat (9 mg Ca/ml) 20(-30) ml intravenöst under 5 min till vuxna (3-5 mg Ca/kg till barn) initialt och vid behov upprepat eller som infusion, vid behov epinefrin (adrenalin) eller dopamin. I svåra fall kan glukagon prövas. Asystoli bör hanteras enligt standardbehandling inklusive användning av beta-adrenerg stimulering(t ex isoproterenol hydroklorid). Vid cirkulationsstillestånd kan återupplivningsförsök under flera timmar vara befogat. Diazepam vid kramper. Övrig symtomatisk behandling. Verapamilhydroklorid är inte dialyserbart.

Farmakodynamik

Verapamil är ett kiralt fenylalkylaminderivat vilket i Verapamil Mylan föreligger som ett racemat där (-)-formen är mer aktiv än (+)-formen. Verapamil är en kalciumantagonist med effekt vid hypertension, angina pectoris och förmaksarytmier. Verapamil har också sekundär profylaktisk effekt efter den akuta fasen av hjärtinfarkt där det reducerar risken för reinfarkt. Den basala verkningsmekanismen är selektiv hämning av det transmembranösa flödet av kalciumjoner genom påverkan på särskilda kalciumkanaler (spänningsberoende kanaler av L-typ) i cellmembranen. Samtidigt bibehålles möjligheten till aktivering med katekolaminer. Verapamil hämmar också frisättning av kalciumjoner från intracellulära depåer. Verapamil är en oselektiv kalciumantagonist med effekter på hjärta, blodkärl och retledningssystemet (speciellt AV-överledningen). Verapamil påverkar de perifera blodkärlen och ger vasodilatation. Behandling med verapamil medför inga negativa effekter på luftvägarna. Verapamil är neutralt ur metabolisk synvinkel. Verapamil reducerar mängden cirkulerande katekolaminer.

Antihypertensiv effekt: Genom perifer vasodilatation reducerar verapamil det perifera kärlmotståndet. Verkningen utövas huvudsakligen på resistenskärlen. Hjärtfrekvensen minskar ofta något. Ortostatiska besvär är sällsynta. Kliniskt betydelsefull natriumretention, proteinuri och reninstimulation har inte observerats.
Verapamil sänker blodtrycket i såväl liggande som stående ställning samt under arbete. Efter oral singeldos om 160 mg ses en maximal antihypertensiv effekt efter ca 1-2 timmar och varar ca 4 timmar. Morbiditets-/mortalitetsdata saknas. Verapamil kan, vid behov, kombineras med diuretika och ACE-hämmare. Kombinationen med beta-adrenoceptorblockerare är inte lämplig och är kontraindicerad vid akut hjärtinfarkt.

Antianginös effekt: Kalciumantagonismen medför en lägre omsättning av energirika fosfater och därmed en minskad syrgasförbrukning. Hämningen av myokardiets kontraktilitet med minskad syrgasförbrukning anses ha betydelse för den terapevtiska effekten vid angina pectoris. Reduktion av afterload pga nedsatt perifer resistens är en annan mekanism för den antianginösa effekten. Dessutom spelar koronar vasodilatation en roll, speciellt vid förekomst av koronarspasm. Hos patienter med normal vänsterkammarfunktion medför behandling med verapamil inga negativa hemodynamiska konsekvenser trots hämningen av myokardiets kontraktilitet. En lätt sänkning av hjärtfrekvensen förekommer. Verapamil kan kombineras med långverkande nitropreparat. Verapamil kan hämma trombocytaggregationen.

Antiarytmisk effekt: Genom kalciumantagonismen minskar verapamil automaticiteten i ektopiska foci och ökar överledningstiden i AV-noden med förlängning av den effektiva refraktärtiden. Detta leder till en reduktion av kammarfrekvensen vid förmaksflimmer och -fladder. Vid paroxysmala supraventrikulära takyarytmier erhålls oftast omslag till sinusrytm. Utöver AV- och sinusnoden påverkas inte retledningssystemet av verapamil. På EKG kan en förlängning av PQ-tiden ses vid hög dosering och/eller i kombination med beta-adrenoceptor-blockerare. QRS- och QT-tid påverkas inte. Verapamils antiarytmiska effekt hänförs till klass IV (enligt Vaughan Williams). Aktionspotentialens duration påverkas inte. Effekten på den kardiella pacemakeraktiviteten kan upphävas av t ex isoprenalin. Atropin är endast i viss mån effektivt, medan intravenöst kalcium kan ha bra effekt. Det finns risk för en snabbare överledning samt en accelererad ventrikulär rytm hos patienter med WPW och förmaks-flimmer.

Farmakokinetik

Verapamil hydroklorid är en racemisk blandning bestående av lika delar R- och S-enantiomer.

Absorption

Mer än 90 % av verapamil absorberas snabbt från tunntarmen efter oral administrering. Följande farmakokinetiska data gäller racematet. På grund av en omfattande första passage-metabolism är den

genomsnittliga systemiska tillgängligheten av den oförändrade substansen efter en enkeldos 22 % för tabletter respektive 33 % för depottabletter. Biotillgängligheten ökar vid längre tids bruk. Maximal plasmakoncentration av verapamil uppnås efter 1-2 timmar för tabletter och efter 4-5 timmar för depottabletter. Maximal plasmakoncentration av norverapamil uppnås efter ca 1 timme respektive 5 timmar efter administrering med tabletter respektive depottabletter. Föda har ingen påverkan på verapamils biotillgänglighet.

Distribution

Verapamil har en distibutionsvolym mellan 1,8-6,8 l/kg hos friska individer. Ungefär 90 % av verapamil är bundet till plasmaproteinerna.
Metabolism
Verapamil har en omfattande metabolism. *In vitro* studier indikerar att verapamil metaboliseras av CYP3A4, 1A2, 2C8, 2C9 och 2C18. De flesta metaboliterna har identifierats som olika N- och O-dealkylerade produkter av verapamil. I en studie på hund observerades att av dessa metaboliter har endast norverapamil någon märkbar farmakologisk effekt (ca 20 % av modersubstansens effekt). Steady-sate plasmakoncentrationer av norverapamil och verapamil är liknande. Steady-state efter upprepade dagliga doser nås efter tre till fyra dagar.

Eliminering

Efter oral administrering är halveringstiden för eliminering 3-7 timmar. Ungefär 50 % av en administrerad dos elimineras renalt inom 24 timmar, 70 % inom fem dagar. Upp till 16 % av en dos utsöndras via faeces. Ungefär 3 %-4 % av renalt utsöndrad substans utsöndras oförändrad. Total clearance för verapamil är nästan så högt som hepatiskt blodflöde, ca 1 l/h/kg (intervall; 0,7-1,3 l/h/kg).

Pediatrisk population
Begränsad information om farmakokinetiken hos den pediatriska populationen finns tillgänglig. Efter intravenös dos till 7 barn i åldern 7-19 år var genomsnittlig halveringstid av verapamil cirka 9 timmar och genomsnittlig clearance var 30 l/h.

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 verkar inte påverka verapamils farmakokinetik vilket visats i jämförande studier hos patienter med njursvikt i slutstadie 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 distibutionsvolym.

Prekliniska uppgifter

-

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller verapamilhydroklorid 40 mg.

Hjälpämne med känd effekt
En tablett innehåller laktos 31 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen
1 tablett innehåller: vattenfri laktos 31 mg mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, stärkelse pregelatiniserad, talk, färgämne titandioxid (E 171), magnesiumstearat, hypromellos, karnaubavax, dietylftalat, makrogol.

Blandbarhet

Ej relevant

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
5 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Inga särskilda anvisningar

Särskilda anvisningar för destruktion
Inga särskilda anvisningar

Förpackningsinformation

Tablett 40 mg bikonvexa, vita, filmdragerade, 7 mm, märkta "VL/40" och "G"