

Isoptin[®] Retard

R_x (F)

BGP Products

Depottablett 240 mg

(gul-gröna, avlånga, kupade, med skåra 18,9×6,7 mm)

Kalciumantagonist

Aktiv substans:

Verapamil

ATC-kod:

C08DA01

Läkemedel från BGP Products omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Isoptin[®] Retard depottablett 120 mg, 180 mg och 240 mg

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

Subventioneras vid behandling av högt blodtryck endast för patienter som inte kan använda kärlselektiva kalciumflödeshämmare.

Texten är baserad på produktresumé: 2017-03-14.

Indikationer

Isoptin Retard är indicerat för behandling av vuxna vid hypertoni och angina pectoris. Verapamil skall användas då behandling med diuretika och /eller beta-receptorblockerare ej har givit önskad effekt eller är olämpliga.

Kontraindikationer

Obehandlat AV-block av grad II eller III.

Sick sinus syndrom. Akut hjärtinfarkt med samtidig bradykardi, markant hypotension eller vänsterkammardysfunktion.

Förmaksflimmer/-fladder i kombination med WPW.

Hjärtsvikt med reducerad vänsterkammarejektionsfraktion ($\leq 35\%$), och/eller symptomatisk systolisk hjärtsvikt (NYHA klass II-IV). Digitalisintoxikation.

Kardiogen chock.

Kombination med ivabradin (se avsnitt Interaktioner).

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, som anges under Innehåll.

Dosering

Dosering

120-240 mg 1-2 gånger dagligen. Interindividuella variationer i första passage-metabolismen medför att dosen bör avpassas individuellt. Det föreligger ingen direkt korrelation mellan plasmakoncentration och effekt.

Pediatriisk population

Säkerheten och effekten av verapamil depottabletter hos barn och ungdomar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

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 Farmakokinetik).

Administreringsätt

Depottabletterna bör sväljas hela. Isoptin Retard 240 mg kan dock delas men får ej krossas eller tuggas.

Varningar och försiktighet

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

Aortastenosis

Beredningar med depåprofil skiljer sig ofta med avsikt på frisättningssegenskaper. Detta bör beaktas vid övergång från den ena specialiteten till den andra.

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 Isoptin Retard 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 Isoptinbehandlingen startas och under behandlingens gång.

Isoptin Retard 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).

Interaktioner

Metaboliska *in vitro*-studier indikerar att verapamil metaboliseras av cytokrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C18. 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. Verapamilhydroklorid hämmar P-glykoprotein och cytokrom P450 CYP3A4. Patienter skall övervakas med avseende på interaktioner.

Följande kombination med Isoptin Retard 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 Isoptin Retard 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 35 % 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: Clearance av peroralt intaget kinidin minskar (~35 %).

Hypotension. Lungödem kan förekomma hos patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

Statiner (HMG-CoA reductasinhistorer)

Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med statiner som metaboliseras av CYP3A4 (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 och därmed den blodtryckssänkande effekten, 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 C_{max} 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 på grund av 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 på grund av 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 Isoptin och alkohol (etanol) kan, hos vissa patienter, en försämrade nedbrytning av etanol ses.

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

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. Vid administrering av verapamil 240 mg tablett med förlängd frisättning vid samma tidpunkt som dabigatranexilat ökade dabigatranexponeringen (C_{\max} ökade med cirka 90 % och AUC med cirka 70 %). 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.

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 både CYP3A4 och transportproteinet P-glykoprotein. I en studie på fem patienter, med småcellig lungcancer, ökade AUC (med 104%) och $t_{1/2}$ för doxorubicin och clearance minskade vid samtidig behandling med oralt 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%. C_{\max} minskade med 76% respektive 78%, men halveringstiden påverkades ej signifikant.

Graviditet

Kategori C.

Graviditet

Kalciumantagonister kan hämma prematura kontraktioner i uterus. Säkra belegg 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 Isoptin Retard 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 Isoptin endast ges till ammande mödrar om moderns behov vägts mot riskerna för barnet.

Amning

Grupp II.

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 Isoptin endast ges till ammande mödrar om moderns behov vägts mot riskerna för barnet.

Trafik

Vid behandling med Isoptin Retard 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 avsnitt Varningar och försiktighet). Dosreduktion kan eventuellt reversera dessa symtom. Om nedsatt myokardfunktion uppkommer bör patienten digitaliseras.

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

Biverkningar rapporterade i kliniska studier med verapamil och efter erfarenhet från marknadsföring.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
-------------	----------	--------------

Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Hyperkalemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Förvirring, sömnrubbing.
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Yrsel, huvudvärk. Parestesier, skakningar (tremor). Extrapyramidalt syndrom,
Ögon	Sällsynta	Dimsyn
Öron och balansorgan	Sällsynta Mycket sällsynta	Tinnitus Vertigo
Hjärtat	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt eller försämring av hjärtsvikt, 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-Johnson syndrom, angioödem. Håravfall
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga Mycket sällsynta	Muskelkramp Myalgi, artralgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Pollakisuri. Njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Erektill dysfunktion. Galaktorré Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga Mindre vanliga	Ankelsvullnad, trötthet. Bröstmärta, 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 mildt 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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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: Vid förgiftning med depotpreparat kan symtomdebuten dröja 12-16 timmar och svåra symtom kan tillstöta efter flera dygn. 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. Dyspné, lungödem (icke-kardiellt) och apné. Eventuellt ARDS. Acidosis, hypokalemi, hyperglykemi, eventuellt hypokalcemi.

Flush, hypotermi. Illamående och kräkningar. Njurpåverkan. Rhabdomyos, tarmischemi. Dödsfall har inträffat efter överdosering

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, i vissa fall även sent (depottabletter kan klumpa ihop sig), 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 iv, 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. Pga risken för fördröjd absorption med depotformuleringen kan patienter behöva övervakning och sjukhusvård i upp till 48 timmar. Verapamilhydroklorid är inte dialyserbart.

Farmakodynamik

Verapamil är ett kiralt fenylalkylaminderivat vilket i Isoptin 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 oselectiv 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. Effekten utövas huvudsakligen på resistenskärlen. Hjärtfrekvensen minskar ofta något. Ortostatiska besvär är sällsynta. Kliniskt betydelsefull natriumretention, proteinuri eller 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-receptorblockerare är inte lämplig och är kontraindicerad vid akut hjärtinfarkt.

Antianginös effekt: Kalciumantagonismen medför en lägre omsättning av energirika fosfater och därmed en minskad

syrgasförbrukning. Hämmningen av myokardiets kontraktilitet med minskad syrgasförbrukning anses ha betydelse för den terapeutiska effekten vid angina pectoris. Reduktion av afterload på grund av 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 vänsterkammarmfunktion medför behandling med verapamil inga negativa hemodynamiska konsekvenser trots hämmningen av myokardiets kontraktilitet. En lätt sänkning av hjärtfrekvensen förekommer. Verapamil kan kombineras med långverkande nitropreparat. Verapamil kan hämma trombocyttaggregationen.

Farmakokinetik

Isoptin Retard är en beredningsform som ger samma biologiska tillgänglighet som Isoptin tabletter, men med mindre variationer i plasmanivåerna. I Isoptin Retard ingår verapamil i en matris av natriumalginat där substansen frisätts kontinuerligt.

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 distributionsvolym 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 moderssubstansens effekt). Steady-state 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).

Pediatrik population

Begränsad information om farmakokinetiken hos den pediatrika 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 distributionsvolym.

Prekliniska uppgifter

-

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En depottablett innehåller: Verapamilhydroklorid 120 mg, 180 mg respektive 240 mg

Förteckning över hjälpämnen

1 tablett innehåller: natriumalginat, mikrokristallin cellulosa, povidon, magnesiumstearat, renat vatten, talk, hypromellos, makrogol 400, makrogol 6000, montanglykolvax, färgämne (120 mg): titandioxid (E 171).

färgämne (180 mg): titandioxid (E 171), järnoxid (E 172)

färgämne (240 mg); titandioxid (E 171), kinolingult (E 104), indigokarmin (E 132).

Blandbarhet

Ej relevant

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

120 mg: 2 år

180 mg och 240 mg: 3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Depottabletter 120 mg, 180 mg och 240 mg i blister (PVC/PVDC/Al):

Förvaras vid högst 25°C

Depottabletter 180 mg i glasburk: Inga särskilda förvaringsanvisningar

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

Förpackningsinformation

Depottablett 120 mg vita, kupade 10 mm, märkta KNOLL, 120 SR
98 styck kalenderförpackning, 168:56, (F)

28 styck kalenderförpackning, *tillhandahålls för närvarande ej*

Depottablett 180 mg rosa, ovala, märkta KNOLL/SR 180, med skåra
98 styck blister, 311:93, (F)

98 styck burk, *tillhandahålls för närvarande ej*

Depottablett 240 mg gul-gröna, avlånga, kupade, med skåra

18,9×6,7 mm

98 styck kalenderförpackning, 221:41, (F)

28 styck kalenderförpackning, *tillhandahålls för närvarande ej*