

 16. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Veramacor, injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32658

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Veramacor

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 2,5 mg verapamilhydrochlorid.

Hver ampul indeholder 2 ml opløsning indeholdende 5 mg verapamilhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

En klar, steril, farveløs, vandholdig opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Veramacor er indiceret til:

* Genopretning af sinusrytme ved takykardi, f.eks. paroksymal supraventrikulær takykardi
* Reduktion i ventrikulær frekvens ved hjerterytmeforstyrrelse/hjerteflimmer (undtagen ved WPW-syndrom eller LGL-syndrom, se pkt. 4.3, Kontraindikationer), supraventrikulære ekstrasystoler, ventrikulære ekstrasystoler, hvis årsagen er myokardieiskæmi.

**4.2 Dosering og administration**

**Voksne**

De anbefalede intravenøse doser af verapamilhydrochlorid er følgende:

Initialdosis

5 mg indledningsvis, indgivet langsomt (over ca. 2 minutter), hvor patienten holdes under konstant observation samt EKG- og blodtryksmonitorering.

Gentaget dosis

Hvis der ikke opnås en terapeutisk effekt, kan der injiceres yderligere 5 mg efter 5-10 minutter.

Intravenøs infusion for at fastholde den terapeutiske effekt: 5‐10 mg/time i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), glucose 50 mg/ml (5 %), Ringer eller tilsvarende opløsninger (pH≤ 6,5) i gennemsnit op til en samlet dosis på 100 mg/dag.

**Særlige populationer**

Pædiatrisk population

Der skal altid foretages omhyggelig EKG-monitorering ved administration af verapamilhydrochlorid til pædiatriske patienter.

*Initialdosis*

*Børn i alderen 1-15 år*

0,1-0,3 mg/kg kropsvægt (sædvanligvis varierer en enkelt dosis mellem 2 og 5 mg) gives som intravenøs bolus over en periode på mindst 2 minutter. Dosis må ikke overstige 5 mg.

*Gentaget dosis*

*Børn i alderen 1-15 år*

0,1-0,3 mg/kg kropsvægt (sædvanligvis varierer en enkelt dosis mellem 2 og 5 mg) 30 minutter efter første dosis, hvis den første reaktion ikke er tilstrækkelig. Dosis må ikke overstige 10 mg i en enkelt dosis.

Hvis der er tegn på takykardi-induceret hjerteinsufficiens (energisk udmattelse af myokardiet), er digitalisering nødvendig før intravenøs administration af Veramacor.

Ældre patienter

Dosis skal administreres over mindst 3 minutter for at minimere risikoen for utilsigtede hændelser.

**Administration**

**Kun til intravenøs anvendelse.**

Verapamilhydrochlorid skal gives som langsom intravenøs injektion over en periode på mindst 2 minutter under kontinuerlig EKG- og blodtryksmonitorering.

Til forberedelse af en infusion kan der anvendes en fysiologisk natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %), en glucoseopløsning 50 mg/ml (5 %) eller en Ringer-opløsning.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for verapamilhydrochlorid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Kardiogent shock.
* Syg sinus-syndrom (bradykardi‐takykardi-syndrom) (undtagen hos patienter med en velfungerende pacemaker).
* 2. eller 3. grads AV-blok (undtagen hos patienter med en velfungerende pacemaker).
* Hjertesvigt med reduceret uddrivningsfraktion på under 35 %, og/eller pulmonalt indkilingstryk over 20 mmHg (medmindre det er sekundært til supraventrikulær takykardi, som kan behandles med verapamil).
* Samtidig intravenøs administration af beta‐adrenerge blokkere (se pkt. 4.4 og 4.5).
* Hjerteflimmer/hjerterytmeforstyrrelse ved forekomst af tilhørende bypass-kanal (f.eks. Wolff‐Parkinson‐White-syndrom, Lown‐Ganong‐Levine-syndrom). Disse patienter risikerer at udvikle ventrikulær takyarytmi, herunder ventrikelflimren ved administration af verapamilhydrochlorid.
* Under graviditet, medmindre lægen anser det for vigtigt.
* Svær hypotension.
* Ventrikulær takykardi: Administration af intravenøs verapamilhydrochlorid til patienter med ventrikulær takykardi med bredt kompleks (QRS > 0,12 sekunder) kan medføre markant hæmodynamisk forringelse og ventrikelflimren. Det er en absolut nødvendighed at få stillet den korrekte diagnose på akutafdelingen før behandlingen og differentiere fra supraventrikulær takykardi med bredt kompleks.
* Kombination med ivabradin (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Akut myokardieinfarkt

Skal bruges med forsigtighed ved akut myokardieinfarkt, der kompliceres af bradykardi, markant hypotension eller dysfunktion i venstre ventrikel.

Hjerteblok/1. grads AV-blok/bradykardi/asystoli

Verapamilhydrochlorid påvirker AV- og SA-knuder og forlænger AV-overledningstiden. Bruges med forsigtighed, da udvikling af 2. eller 3. grads AV-blok (kontraindikation) eller unifascikulær, bifascikulær eller trifascikulær grenblok forudsætter seponering af efterfølgende doser verapamilhydrochlorid og iværksættelse af passende behandling, hvis det er nødvendigt.

Verapamilhydrochlorid påvirker AV- og SA-knuderne og kan i sjældne tilfælde udløse 2. eller 3. grads AV-blok, bradykardi og, i ekstreme tilfælde, asystoli. Det er mere sandsynligt, at dette forekommer hos patienter med syg sinus-syndrom, hvilket er mest almindeligt hos ældre patienter.

Asystoli hos patienter, bortset fra patienter med syg sinus-syndrom, er sædvanligvis af kort varighed (få sekunder eller derunder) med spontan tilbagevenden til AV-nodal eller normal sinusrytme. Hvis dette ikke sker med det samme, skal passende behandling iværksættes omgående. Se afsnittet ”Bivirkninger”.

Patienter med hjertesvigt eller patienter, der er disponerede for hjertesvigt, skal være fuldt digitaliseret før verapamilbehandling, da det kan forværre eller fremskynde hjertesvigt.

Der skal udvises stor forsigtighed ved:

1. grads AV-blok, bradykardi < 50 slag/min., hypotension < 90 mmHg systolisk og ventrikulær takykardi (QRS-kompleks ≥ 0,12 sek.).

Hvis der opstår akutte kardiovaskulære bivirkninger, skal de behandles som ved en overdosis (se pkt. 4.9).

Hjertesvigt

Patienter med hjertesvigt med en uddrivningsfraktion på over 35 % skal kompenseres før start på behandling med verapamil og skal under hele forløbet behandles tilstrækkeligt.

Hypotension

Intravenøs verapamilhydrochlorid resulterer ofte i et blodtryksfald til under niveauet ved baseline, der ofte er transitorisk og asymptomatisk, men som kan resultere i svimmelhed.

Neuromuskulær transmissionsforstyrrelse

Verapamilhydrochlorid skal bruges med forsigtighed ved forekomst af sygdomme, hvor den neuromuskulære transmission er påvirket (myasteni, Lambert‐Eaton-syndrom, fremskreden Duchennes muskeldystrofi).

Der er rapporteret respirationsstop hos en patient med progressiv muskeldystrofi efter administration af verapamil.

Antiarytmika (se pkt. 4.5)

*Digitalis*

Intravenøs verapamilhydrochlorid har været brugt samtidig med digitalispræparater. Eftersom begge lægemidler sinker AV-ledningen, skal patienterne monitoreres for AV-blok eller kraftig bradykardi.

*Quinidin*

Der er administreret intravenøs verapamilhydrochlorid til et lille antal patienter i behandling med oral quinidin. Der er rapporteret enkelte tilfælde af hypotension hos patienter i behandling med oral quinidin, som fik intravenøs verapamilhydrochlorid.

Der skal derfor udvises forsigtighed ved anvendelse af denne kombination af lægemidler.

*Flecainid*

Et studie hos raske frivillige har vist, at samtidig administration af flecainid og verapamilhydrochlorid kan have en additiv effekt og reducere myokardiets kontraktilitet, forlænge AV-ledningen og forlænge repolariseringen.

*Disopyramid*

Indtil der foreligger data om mulige interaktioner mellem verapamilhydrochlorid og disopyramid, må disopyramid ikke administreres inden for 48 timer før eller 24 timer efter administration af verapamilhydrochlorid.

*Beta-adrenerge blokkere*

Gensidig potentiering af kardiovaskulær effekt (AV-blok af højere grad, væsentlig sænkning af hjertefrekvens, induktion af hjertesvigt og potenseret hypotension) kan forekomme. Asymptomatisk bradykardi (36 slag/minut) med en Wandering Atrial Pacemaker er observeret hos en patient i samtidig behandling med timolol (en beta‐adrenerg blokker) øjendråber og oral verapamilhydrochlorid.

Der er administreret intravenøs verapamilhydrochlorid til patienter i behandling med orale betablokkere. Da begge lægemidler kan undertrykke myokardiets kontraktilitet eller AV-ledning, skal muligheden for skadelig interaktion overvejes. Samtidig administration af intravenøse betablokere og intravenøs verapamilhydrochlorid har resulteret i alvorlige bivirkninger (se Kontraindikationer), navnlig hos patienter med svær kardiomyopati, kongestiv hjerteinsufficiens eller nylig myokardieinfarkt.

Intravenøs verapamilhydrochlorid og intravenøs beta‐adrenerge blokkere (f.eks. propranolol) må ikke administreres tæt på hinanden (inden for få timer), da begge kan have en sløvende effekt på myokardiets kontraktilitet og AV-ledning.

Andre særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Der er i sjældne tilfælde set alvorlige hæmodynamiske bivirkninger efter intravenøs administration af verapamil hos nyfødte og spædbørn. Der skal derfor udvises forsigtighed ved administration af Veramacor til små børn.

*Nedsat nyrefunktion*

Selv om det i robuste sammenlignende studier er påvist, at nedsat nyrefunktion ikke har en effekt på verapamils farmakokinetik hos patienter med terminalt nyresvigt, antydes det i flere forsøgsrapporter, at verapamil skal bruges med forsigtighed og under nøje monitorering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Verapamil kan ikke fjernes ved hæmodialyse.

*Nedsat leverfunktion*

Bruges med forsigtighed til patienter med svært nedsat leverfunktion.

En lille brøkdel af patienter i behandling med verapamilhydrochlorid reagerer med livstruende bivirkninger, herunder hurtig ventrikulær frekvens (ved hjerterytmeforstyrrelse/hjerteflimmer i nærværelse af en ekstra ledningsbane), markant hypotension eller ekstrem bradykardi/asystoli).

*Natrium*

Denne lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 2 ml ampul, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Veramacor kan fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringer-opløsning til infusion. Der skal tages hensyn til dette i forbindelse med patienter på en kontrolleret natriumdiæt (se pkt. 6.6).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er i sjældne tilfælde set alvorlige bivirkninger, når patienter med svær kardiomyopati, kongestiv hjerteinsufficiens eller nylig myokardieinfarkt har fået intravenøse beta‐adrenerge blokkere eller disopyramid samtidig med intravenøs verapamilhydrochlorid.

Samtidig brug af injektion af verapamilhydrochlorid med stoffer, der reducerer den adrenerge funktion, kan medføre en overdreven hypotensiv reaktion.

Mulig interaktion relateret til CYP450-systemet

*In vitro*-studier vedrørende metabolisme indikerer, at verapamilhydrochlorid metaboliseres af cytochrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C18. Det er påvist, at verapamil hæmmer CYP3A4-enzymer og P‐glycoprotein (P‐gp). Der er rapporteret klinisk signifikante interaktioner med hæmmere af CYP3A4, hvilket medfører forhøjet niveau af verapamilhydrochlorid i plasma, mens inducere af CYP3A4 har medført et fald i niveauet af verapamilhydrochlorid i plasma, hvorfor patienter skal overvåges for lægemiddelinteraktion. Samtidig administration af verapamil og et lægemiddel, der primært metaboliseres af CYP3A4, eller som er et P‐gp-substrat kan være forbundet med forhøjede lægemiddelkoncentrationer, der kan øge eller forlænge både den terapeutiske effekt og bivirkningerne ved det samtidige lægemiddel.

Med den samtidige administration af verapamil og lægemidler med en kardiodepressiv virkning og/eller hæmmende effekt på impulsdannelse eller impulsledning, f.eks. beta‐receptorblokkere, antiarytmika og inhalationsanæstetika, skal der holdes øje med mulige additionsvirkninger (AV-blokade, bradykardi, hypotension, hjerteinsufficiens).

Frem for alt må verapamil ikke administreres intravenøst, hvis patienten får beta‐receptorblokkere (undtagen ved intensivbehandling).

Der skal tages højde for verapamils blodtrykssænkende effekt hos patienter i behandling med antihypertensive lægemidler.

**Tabellen nedenfor indeholder en liste over mulige interaktioner med verapamil:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Samtidigt anvendt lægemiddel** | **Potentiel effekt på verapamil eller samtidigt anvendt lægemiddel** | **Bemærkning** |
| ***Alfa blokkere*** |
| Prazosin | ↑ prazosinCmax (~40 %)uden effekt på halveringstid | Additiv hypotensiv effekt. |
| Terazosin | ↑ terazosin AUC (~24 %) og Cmax (~25 %) |  |
| ***Antiarytmika*** |
| Flecainid | Minimal effekt på flecainids plasmaclearance (<~10 %); ingen effekt på verapamils plasmaclearance | Se pkt. 4.4 |
| Quinidin | ↓oral quinidin clearance (~35 %) | Hypotension. Lungeødem kan forekomme hos patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati. |
| ***Antiastmatisk medicin*** |
| Theophyllin | ↓oral og systemisk clearance med ~20 % | Reduktion af clearance var mindsket hos rygere (~11 %) |
| ***Antikonvulsiva/antiepileptika*** |
| Carbamazepin | ↑ carbamazepin AUC (~46 %) hos patienter med refraktær partiel epilepsi | Øget niveau af carbamazepin. Dette kan udløse bivirkninger ved carbamazepin, f.eks. diplopia, hovedpine, ataksi eller svimmelhed. |
| Phenytoin | ↓ verapamil plasmakoncentrationer |  |
| ***Antidepressiva*** |
| Imipramin | ↑ imipraminAUC (~15 %) | Ingen effekt på niveauet af aktiv metabolit, desipramin |
| ***Antidiabetika*** |
| Glibenclamid (glyburid) | ↑ glibenclamidCmax (~28 %),AUC (~26 %) |  |
| Metformin | Samtidig administration af verapamil og metformin kan reducere effekten af metformin. |  |
| ***Midler mod podagra*** |
| Colchicin | Muligt ↑colchicinniveau↑ colchicinAUC (~ 2,0 gange)og Cmax(~1,3 gange) | Der har været en enkelt rapport efter markedsføring om paralyse (tetraparese) i forbindelse med den kombinerede brug af verapamil og colchicin. Dette har været forårsaget af colchicin, der krydser blod-hjerne-barrieren som følge af verapamils CYP3A4- og P‐gp-hæmning. Kombineret brug af verapamil og colchicin anbefales ikke.Reducer colchicindosis. |
| ***Antiinfektiva*** |
| Clarithromycin | Mulig ↑ i verapamilniveau |  |
| Erythromycin | Mulig ↑ i verapamilniveau |  |
| Rifampicin | ↓ verapamil AUC (~97 %), Cmax (~94 %),Oral biotilgængelighed (~92 %) med oral administration af verapamil | Blodtrykssænkende effekt kan reduceres. |
| Telithromycin | Mulig ↑ i verapamilniveau |  |
| ***Antineoplastiske midler*** |
| Doxorubicin | ↑ doxorubicin AUC (104 %) og Cmax (61 %) med oral administration af verapamil | Hos patienter med småcellet lungecancer |
|  | Ingen signifikant ændring i doxorubicin PK med administration af intravenøs verapamil | Hos patienter med fremskredne neoplasmer |
| ***Barbiturater*** |
| Phenobarbital | ↑ oral verapamil clearance (~5 gange) |  |
| ***Benzodiazepiner og andre anxiolytika*** |
| Buspiron | ↑ buspiron AUC, Cmax med ~3,4 gange |  |
| Midazolam | ↑ midazolam AUC (~3 gange) og Cmax (~2 gange) |  |
| ***Betablokkere*** |
| Metoprolol | ↑ metoprolol AUC (~32,5 %) og Cmax (~41 %) hos patienter med hjertekrampe | Se pkt. 4.4 |
| Propranolol | ↑ propranolol AUC (~65 %) og Cmax (~94 %) hos patienter med hjertekrampe |
| ***Hjerteglykosid*** |
| Digitoxin | ↓ digitoxin total kropsclearance (~27 %) og ekstrarenal clearance (~29 %) |  |
| Digoxin | Raske deltagere: ↑ Cmax (~44 %) ↑ digoxin C12t (~53 %) ↑ Css (~44 %) og ↑ AUC (~50 %) | Nedsæt digoxindosis. Se pkt. 4.4 |
| ***H2 Receptorantagonister*** |
| Cimetidin | ↑ AUC påR(~25 %) ogS(~40 %)verapamil medtilsvarende↓ i R‐ogSverapamilclearance | Cimetidin reducerer verapamilclearance efter administration af intravenøs verapamil. |
| ***Immunologiske/Immunsuppressive midler*** |
| Ciclosporin | ↑ ciclosporin AUC, Css, Cmax by ~45 % |  |
| Everolimus | Everolimus: ↑ AUC (~3,5 gange) og ↑ Cmax(~2,3 gange) Verapamil: ↑ Cmin (~2,3 gange) | Det kan være nødvendigt at bestemme koncentrationer og justere dosis af everolimus. |
| Sirolimus | Sirolimus ↑ AUC (~2,2 gange); Sverapamil ↑ AUC (~1,5 gange) | Det kan være nødvendigt at bestemme koncentrationer og justere dosis af sirolimus. |
| Tacrolimus | Mulig ↑tacrolimus-niveauer |  |
| ***Lipidsænkende stoffer (HMG COA reduktasehæmmere)*** |
| Atorvastatin | Mulige ↑ atorvastatinniveauer Øget verapamil AUC (~43 %) | Behandling med HMG CoA reduktasehæmmere hos en patient, der tager verapamil, skal startes med lavest mulige dosis og titreres opad. Hvis behandlingen med verapamil tilføjes til patienter, der allerede tager en HMG CoA reduktasehæmmer, skal det overvejes at reducere statindosis og retitrere mod kolesterolkoncentrationer i serum.Fluvastatin, pravastatin og rosuvastatin metaboliseres ikke af CYP3A4, og det er mindre sandsynligt, at de interagerer med verapamil. |
| Lovastatin | Mulige ↑ lovastatinniveauer ↑ verapamil AUC (~63 %) og Cmax (~32 %) |
| Simvastatin | ↑ simvastatin AUC (~2,6 gange)C max  (~4,6 gange) |
| ***Serotonin receptoragonister*** |
| Almotriptan | ↑ almotriptan AUC (~20 %) ↑ Cmax (~24 %) |  |
| ***Urikosuriske lægemidler*** |
| Sulfinpyrazon | ↑ verapamil oral clearance (~3 gange) ↓Biotilgængelighed (~60 %) | Blodtrykssænkende effekt kan reduceres. |
|  | Ingen ændring i PK med administration af intravenøs verapamil |  |
| ***Antikoagulanter*** |
| Dabigatran | *Verapamil med øjeblikkelig frigivelse*↑ dabigatran (Cmax op til 180 %) og AUC (op til 150 %)*Verapamil som depotlægemiddel*↑ dabigatran (Cmax op til 90 %) og AUC (op til 70 %) | Risikoen for blødning kan øges. Dosis af dabigatran med oral verapamil skal muligvis reduceres. (Se etiketten på dabigatran for doseringsinstruktioner). |
| Andre direkte orale antikoagulanter(DOAC) | Øget absorption af direkte orale antikoagulanter, da de er P‐gp-substrater og, hvis det er relevant, også reduceret elimination af direkte orale antikoagulanter, som metaboliseres af CYP3A4, kan øge den systemiske biotilgængelighed af direkte orale antikoagulanter. | Visse data antyder en mulig stigning i risikoen for blødning, navnlig hos patienter med yderligere risikofaktorer (se etiketten på den direkte orale antikoagulant for yderligere oplysninger). |
| ***Anden hjerteterapi*** |
| Ivabradin | Samtidig brug med ivabradin er kontraindiceret som følge af verapamils yderligere sænkning af hjertefrekvensen på ivabradin | Se pkt. 4.3 Kontraindikationer |
| ***HIV-antivirale midler*** |
| Ritonavir | ↑ verapamil-koncentrationer i plasma  | Som følge af det metaboliske hæmningspotentiale for visse hiv-antivirusstoffer, f.eks. ritonavir, kan verapamilkoncentrationer i plasma øges. Der skal udvises forsigtighed eller dosis af verapamil kan nedsættes. |
| ***Andet*** |
| Grapefrugtjuice | ↑ R‐(~49 %) ogS‐(~37 %)verapamil AUC↑ R‐(~75 %) ogS‐(~51 %)verapamil Cmax | Elimineringshalveringstiden og den renale clearance er ikke påvirket. Grapefrugtjuice må derfor ikke indtages samme med verapamil. |
| Perikon | ↓ R‐(~78 %) og S‐(~80 %) verapamil AUC med tilsvarende reduktioner i Cmax |  |
| Lithium |  | Der er rapporteret øget sensitivitet over for effekten af lithium (neurotoksicitet) under samtidig behandling med verapamilhydrochlorid og lithium med enten ingen ændring eller en stigning i niveauet af lithium i serum. Tilføjelsen af verapamilhydrochlorid har imidlertid også resulteret i en nedsættelse af lithiumniveauet i serum hos patienter, der får kronisk oral lithium. Patienter, der får begge lægemidler, skal monitoreres omhyggeligt. |
| Neuromuskulære blokkere |  | Kliniske data og dyrestudier antyder, at verapamilhydrochlorid kan forstærke virkningen af aktiviteten i neuromuskulære blokkere (curarelignende og depolariserende). Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af verapamilhydrochlorid og/eller dosis af den neuromuskulære blokker, når lægemidlerne bruges samtidig. |
| Aspirin |  | Øget blødningstendens |
| Ethanol (alkohol) | ↑ ethanolniveau i plasma |  |
| Blodtrykssænkende medicin, vanddrivende midler, vasodilatorer | Potentiering af den hypotensive effekt |  |
| Proteinbundne lægemidler |  | Da verapamilhydrochlorid er stærkt bundet til plasmaproteiner, skal det administreres med forsigtighed til patienter, der får andre stærkt proteinbundne lægemidler. |
| Inhalationsanæstetika |  | Ved samtidig brug skal inhalationsanæstetika og calciumantagonister såsom verapamilhydrochloridinjektion, titreres omhyggeligt for at undgå kraftig kardiovaskulær depression. |

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede data fra studier med gravide kvinder.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduktionstoksicitet.

Da dyrestudier vedrørende reproduktionstoksicitet ikke altid er prædiktive for responsen hos mennesker, må verapamil kun bruges under graviditet (navnlig i første trimester), hvis lægen skønner det nødvendigt.

Verapamil krydser over i placenta og kan spores i blod fra navlevenen ved fødslen.

Amning

Verapamilhydrochlorid/-metabolitter udskilles i modermælk. Begrænsede data fra mennesker fra oral administration har vist, at den relative verapamildosis til spædbørn er lav (0,1‐1 % af moderens orale dosis), og at brugen af verapamil kan være forenelig med amning.

Det er ikke muligt at udelukke en risiko for nyfødte/spædbørn. Som følge af risikoen for alvorlige bivirkninger hos spædbørn, der bliver ammet, må verapamil kun bruges under amning, hvis det er nødvendigt af hensyn til moderens velbefindende.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Som følge af den antihypertensive effekt, afhængigt af det individuelle respons, kan verapamilhydrochlorid påvirke reaktionsevnen i en sådan grad, at det forringer evnen til at føre motorkøretøj, betjene maskiner eller arbejde under farlige betingelser. Dette gælder i endnu højere grad ved behandlingsstart, når dosis øges i forbindelse med at skifte fra et andet lægemiddel og i kombination med alkohol. Verapamil kan øge niveauet af alkohol i blodet og forsinke udskillelsen. Effekten af alkohol kan derfor være øget.

**4.8 Bivirkninger**

Der er rapporteret følgende bivirkninger ved verapamil fra kliniske studier, overvågning efter markedsføring eller kliniske studier i fase IV, som angivet nedenfor efter systemorganklasse.

Hyppighed er defineret som

meget almindelig (≥1/10);

almindelig (≥1/100 til <1/10);

ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100);

sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000);

meget sjælden (<1/10 000);

ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger var:

Hovedpine

Svimmelhed

Mave-tarm-kanalen: Kvalme, forstoppelse og mavesmerter

Bradykardi

Takykardi

Hjertebanken

Hypotension

Rødmen,

Perifere ødemer

Træthed.

**Bivirkninger rapporteret fra kliniske studier med verapamil og aktiviteter efter markedsføring**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA****Systemorgan-****klasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Immun**systemet |  |  |  | Overfølsomhed |
| **Nerve**systemet | Svimmelhed, hovedpine |  | Paræstesi, rysten | Ekstrapyramidal forstyrrelse, paralyse(tetraparese)1, anfald |
| **Metabolisme** ogernæring |  |  |  | Hyperkaliæmi |
| **Psykiske**forstyrrelser |  |  | Somnolens | Nervøsitet |
| **Øre** og labyrint |  |  | Tinnitus | Svimmelhed |
| **Hjerte** | Bradykardi | HjertebankenTakykardi |  | Atrioventrikulær blok (1., 2., 3. grad), hjerte-svigt, hjertestop, bradyarrhythmia,sinusarrest, sinusbradykardi; asystoli |
| **Vaskulære**sygdomme | Rødmen, hypotension |  |  | Vasodilation, erytromelalgi |
| **Luftveje**,thorax ogmediastinum |  |  |  | Bronchospasme, dyspnø |
| **Mave-tarm-kanalen** | Forstoppelse, kvalme | Mave-smerter | Opkastning | Maveubehag, gingivalhyperplasi, ileus |
| **Hud** ogsubkutanevæv |  |  | Hyperhidrose | Angioødem, Stevens-Johnsons syndromErythema multiforme, alopeci, kløe,pruritus, purpura, makulopapuløst udslæt,urticaria, udslæt, erythema |
| **Knogler, led, muskler**og bindevæv |  |  |  | Artralgi, muskelsvaghed, myalgi |
| **Nyrer** ogurinveje |  |  |  | Nyresvigt |
| **De reproduktive****system** ogmammae |  |  |  | Erektil dysfunktion, galaktorré,gynækomasti |
| **Almene symptomer**ogreaktioner på administrationsstedet | Perifere ødemer | Træthed |  |  |
| **Undersøgelser** |  |  |  | Øget prolactin i blodet, forhøjedelevertal, forhøjet alkalisk phosphatase i blodetforhøjede leverenzymer |

Der har været rapporteret et enkelt tilfælde af paralyse (tetraparese) efter markedsføring i forbindelse med den kombinerede brug af verapamil og colchicin. Dette har været forårsaget af colchicin, der krydser blod-hjerne-barrieren som følge af verapamils CYP3A4- og P‐gp-hæmning. Se *Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion*

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Hypotension, bradykardi op til høj grad AV-blok og sinusarrest, hyperglykæmi, sløvsind, metabolisk acidose og ARDS (*acute respiratory distress syndrome*). Der er set dødsfald som følge af overdosering.

Behandling

Der skal foretages de sædvanlige intensivmedicinske tiltag. Verapamilhydrochlorid kan ikke fjernes ved hæmodialyse.

Den specifikke antidot er calcium, f.eks. 10‐20 ml i en 10 % calciumgluconatopløsning administreret intravenøst (2,25‐4,5 mmol), gentaget efter behov eller indgivet som kontinuerlig infusion i et drop (f.eks. 5 mmol/time). Følgende tiltag kan også være nødvendige:

I tilfælde af 2. eller 3. grads AV-blok, sinusbradykardi, asystoli: Atropin, isoprenalin, orciprenalin eller pacemakerterapi. Asystoli skal håndteres med de sædvanlige tiltag, herunder beta-adrenerg stimulation (f.eks. isoproterenolhydrochlorid).

I tilfælde af hypotension: Dopamin, dobutamin, norepinephrin.

Hvis der er tegn på vedvarende myokardieinsufficiens: Dopamin, dobutamin, gentagne calciuminjektioner, hvis det er nødvendigt, og muligvis andre lægemidler, der øger hjertets kontraktilitet i kombination med isoprenalin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive calciumantagonister med direkte hjertepåvirkning, phenylalkylamin-derivater, ATC-kode: C08DA01.

Verapamilhydrochlorid er et hvidt eller næsten hvidt krystallinsk pulver. Det er næsten lugtfrit og har en bitter smag. Det er vandopløseligt, frit opløseligt i chloroform, svært opløseligt i alkohol og næsten uopløseligt i æter.

Det kemiske navn for verapamilhydrochlorid er benzenacetonitril, α‐[3‐[{2‐(3, 4dimethoxyphenyl) ethyl} methylaminol]propyl]‐3, 4‐dimethoxy‐α‐(1‐methylethyl) hydrochlorid.

Det har en molekylvægt på 491,07 molekylformlen er C27H38N204 • HCl.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter: verapamil hæmmer den transmembrane tilstrømning af calciumioner til hjertet og de vaskulære glatte muskelceller. Det myokardiale iltbehov sænkes direkte som følge af effekten på de energiforbrugende metaboliske processer i myokardiecellerne og indirekte som følge af en reduktion i efterbelastningen.

Som følge af effekten på den koronare vaskulære glatte muskel forbedrer verapamil den myokardiale blodgennemstrømning, selv i post-stenotiske områder, og lindrer koronarer spasmer.

Disse egenskaber bidrager til den anti-iskæmiske og antianginale effekt af verapamil ved alle typer koronararteriesygdomme.

Verapamil har en markant antiarytmisk effekt, navnlig ved supraventrikulær arytmi. Det forsinker impulsledningen i AV-knuden. Dermed genoprettes sinusrytmen, og/eller den ventrikulære frekvens normaliseres, alt efter typen af arytmi.

Normalt er frekvensen ikke påvirket eller sænkes kun minimalt.

Verapamils antihypertensive effekt stammer fra et fald i perifer karmodstand uden en stigning i hjertefrekvens som refleksrespons. Hvis blodtrykket falder allerede på behandlingens dag 1, er det påvist, at effekten også varer ved under langtidsbehandling.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Verapamilhydrochlorid er et racemat bestående af lige dele R‐enantiomerer og S‐enantiomerer.

Verapamil metaboliseres i høj grad. Nor-verapamil er en af de 12 metabolitter identificeret i urin, den har 10-20 % af verapamils farmakologiske aktivitet og udgør 6 % af det udskilte lægemiddel. Steady state plasmakoncentrationer af nor-verapamil og verapamil er identiske. Steady state efter flere doseringer en gang dagligt opnås efter 3-4 dage.

Absorption over 90 % af verapamil absorberes hurtigt fra tyndtarmen efter oral administration. Der er målt værdier for halveringstid på mellem 3 og 7 timer til elimineringen af uændret stof fra plasma efter en enkelt intravenøs og oral administration. Biotilgængeligheden er ca. to gange højere med gentagen administration. Forekomst af fødevarer har ingen effekt på verapamils biotilgængelighed.

Fordeling

Verapamil fordeles i væv i hele kroppen med en fordelingsvolumen på 1,8–6,8 L/kg hos raske deltagere. Varapamils plasmaproteinbinding er ca. 90 %.

Metabolisme

Verapamil metaboliseres i høj grad. In vitro-studier vedrørende metabolisme indikerer, at verapamil metaboliseres via cytochrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C18. Hos raske mænd gennemgår oralt administreret verapamilhydrochlorid omfattende metabolisme i leveren, hvor 12 metabolitter er blevet identificeret, de fleste blot i spormængder. Hovedmetabolitterne er identificeret som forskellige N- og O‐dealkylerede produkter af verapamil. Af disse metabolitter har kun nor-verapamil væsentlig farmakologisk effekt (ca. 20 % af moderstoffet), hvilket blev observeret i et studie med hunde.

Ved hjerte-kar-lidelser og hypertension blev der ikke påvist korrelation mellem den terapeutiske effekt og plasmakoncentrationen. Der blev kun bestemt definitiv korrelation med plasmaniveauet for effekten på PR-intervallet.

Elimination

Efter intravenøs infusion elimineres verapamil bi‐eksponentielt med en hurtig tidlig fordelingsfase (halveringstiden er ca. fire minutter) og en langsommere terminal eliminationsfase (halveringstiden er to til fire timer). Efter oral administration er halveringstiden tre til syv timer. Ca. 50 % af en administreret dosis elimineres renalt inden for 24 timer, 70 % inden for fem dage. Op til 16 % af en dosis udskilles i fæces. Ca. 3-4 % af renalt udskilt lægemiddel udskilles som uændret lægemiddel.

Verapamils samlede clearance er næsten lige så høj som den hepatiske blodgennemstrømning, ca. 1 L/t/kg ( 0,7‐1,3 L/t/kg).

Særlige populationer

*Pædiatrisk*

Der foreligger begrænset information om farmakokinetikken hos den pædiatriske population. Efter intravenøs dosering var den gennemsnitlige halveringstid for verapamil 9,17 timer, og den gennemsnitlige clearance var 30 L/t, mens den er ca. 70 L/t for en voksen på 70 kg.

Steady state plasmakoncentrationer synes noget lavere hos den pædiatriske population efter oral dosering sammenlignet med de tilsvarende koncentrationer hos voksne.

*Geriatrisk*

Aldring kan påvirke farmakokinetikken for verapamil, når det gives til hypertensive patienter. Eliminationshalveringstiden kan være forlænget hos ældre. Det er påvist, at verapamils antihypertensive effekt ikke er aldersrelateret.

*Nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion har ingen effekt på verapamils farmakokinetik, hvilket er påvist ved sammenlignende studier hos patienter med terminalt nyresvigt og hos deltagere med raske nyrer. Verapamil og nor-verapamil fjernes ikke signifikant med hæmodialyse.

*Nedsat leverfunktion*

Verapamils halveringstid forlænges hos patienter med nedsat leverfunktion som følge af lavere oral clearance og højere fordelingsvolumen.

Det er påvist, at verapamilhydrochlorid administreret intravenøst metaboliseres hurtigt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er udført reproduktionsstudier med kaniner og rotter med orale doser af verapamil på op til 180 mg/m2/dag og 360 mg/m2/dag (sammenlignet med en maksimal anbefalet daglig dosis til mennesker på 300 mg/m2), som ikke har afsløret evidens for teratogenicitet. Hos rotter var en dosis svarende til den kliniske dosis (360 mg/m2) imidlertid embryocidal og forsinkede fostervækst og -udvikling. Disse virkninger opstod ved forekomst af maternel tokscitet (afspejlet ved reduceret fødeindtag og vægtøgning hos moderdyrene). Det er også påvist, at denne orale dosis forårsager hypotension hos rotter.

Der findes imidlertid ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier med gravide kvinder.

Der tages hensyn til de kardiovaskulære resultater og den diffuse gingivale hyperplasi der ses ved kronisk toksicitet i forbindelse med verapamilhydrochlorid i pkt. 4.8.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Saltsyre, 10 % (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Veramacor injektions-/infusionsvæske er uforligelig med opløsninger med en pH over 6,5.

Af hensyn til stabilitet anbefales dette produkt ikke til fortynding med natriumlaktatinjektion, USP i polyvinylchloridposer.

Tilblanding af intravenøs verapamilhydrochlorid med albumin, amphotericin B, hydralazinhydrochlorid eller trimethoprim og sulfamethoxazol bør undgås.

I mangel af foreligelighedsstudier må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet for Veramacor 2,5 mg/ml injektions-/infusions­væske, opløsning efter fortyndig til 0,05 mg/ml og 0,5 mg/ml i 24 timer ved 25 ℃ og 24 timer ved 2-8 ℃.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte opløsning bruges omgående, medmindre fortyndingen udelukker risikoen for mikrobiel kontamination. Hvis den ikke bruges straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstiden under brug og opbevaringsforholdene før brug.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar ampullerne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Lægemidlet er doseret i gennemsigtig glasampul med en markering af, hvor ampullen åbnes. Hver ampul er forsynet med en selvklæbende etiket.

Der er 10 ampuller i en blisterbakke af PVC-film.

Der er 1 blisterbakke i en æske.

Pakningsstørrelser: 1×10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Til forberedelse af infusionsvæske kan der anvendes en natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %), glucose 50 mg/ml (5 %), en Ringer-opløsning eller lignende (pH ≤ 6,5) til fortynding til en koncentration på 0,05 mg/ml eller 0,5 mg/ml.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikelstoffer og misfarvning før administration, når opløsning og beholder gør det muligt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66718

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16. februar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-