

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verapabene® 40 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 40 mg Verapamilhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Gravur „V“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Verapamilhydrochlorid wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 50 kg Körpergewicht zur Behandlung von:

- *symptomatischer koronarer Herzkrankheit*
 - chronisch stabile Angina pectoris
 - instabile Angina pectoris
 - vasospastische Angina (Typ Prinzmetal)
 - Postinfarkt Angina und Sekundärprävention nach Myokardinfarkt bei Patienten ohne Herzinsuffizienz: erst 8 Tage nach einem Herzinfarkt, wenn Beta-Rezeptorenblocker kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden (siehe Abschnitt 5.1)
- *supraventrikulären tachykarden Herzrhythmusstörungen*
 - paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie
 - Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit schneller Überleitung (außer bei WPW-Syndrom oder Lown-Ganong-Levine-Syndrom)
- *essenzieller Hypertonie*

Bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen bis 14 Jahren ist Verapamilhydrochlorid nur bei tachykarden Herzrhythmusstörungen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Verapamilhydrochlorid, der Wirkstoff von Verapabene 40 mg - Filmtabletten, ist individuell, dem Schweregrad der Erkrankung angepasst, zu dosieren. Nach langjähriger klinischer Erfahrung liegt die durchschnittliche Tagesdosis bei fast allen Indikationen zwischen 240 mg und 360 mg.

Eine Tagesdosis von 480 mg soll als Dauertherapie nicht überschritten werden; eine kurzfristige Erhöhung ist möglich.

Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht

Koronare Herzkrankheit

Die empfohlene Tagesdosis liegt bei (120 mg) – 240 mg – 480 mg Verapamilhydrochlorid in 3 – 4 Einzeldosen.

Essenzielle Hypertonie

Die empfohlene Dosierung liegt bei (120 mg) – 240 mg – 360 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 3 Einzeldosen.

Paroxysmale, supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern/Vorhofflattern

Die empfohlene Dosierung liegt bei (120 mg) – 240 mg – 480 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 3 – 4 Einzeldosen.

Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre (nur bei Störungen der Herzschlagfolge)

Säuglinge und Kleinkinder

Da für Säuglinge und Kleinkinder kein allgemeingültiges Dosierungsschema angegeben werden kann, darf die Behandlung (bei tachykarden Rhythmusstörungen) von Säuglingen und Kleinkindern nur im Klinikbereich erfolgen.

Kinder von 3 bis 6 Jahre

Die empfohlene Dosierung liegt bei 80 mg – 120 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 2 – 3 Einzeldosen.

Kinder und Jugendliche von 6 – 14 Jahre

Die empfohlene Dosierung liegt bei 80 mg – 360 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 2 – 4 Einzeldosen.

Für die anderen Indikationen liegen keine Erfahrungen beim Kind vor.

Besondere Patientengruppen

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kommt es, abhängig vom Grad der eingeschränkten Leberfunktion, zu einer mehr oder weniger verzögerten Metabolisierung des Arzneimittels, wodurch es zu einer verstärkten und verlängerten Wirkung von Verapamilhydrochlorid kommen kann. Daher muss die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit besonderer Vorsicht angepasst werden und anfänglich sollen niedrige Dosen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Verapamilhydrochlorid ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei älteren Patienten

Die Dosierung bei älteren Patienten (> 65 Jahre) ist vorsichtig vorzunehmen. Eine entsprechende Dosisanpassung ist basierend auf dem individuellen Ansprechen auf Verapamil vorzunehmen.

Die vorliegende Formulierung von Verapamil ist besonders geeignet für Kinder und Erwachsene, bei denen eine ausreichende Wirksamkeit bereits nach niedrigen Dosen erwartet werden kann (z. B. bei schweren Leberfunktionsstörungen, bei älteren Patienten und bei Patienten mit niedrigem Gewicht) oder als Kombinationspartner. In diesen Fällen erhalten Erwachsene im Allgemeinen und Kinder bei tachykarden Rhythmusstörungen täglich 40 – 120 mg (1 – 3 Filmtabletten).

Hinweis: Für Patienten mit höherem Verapamilbedarf stehen entsprechende höher dosierte Formen (Verapabene 80 mg - Filmtabletten und Verapabene 120 mg - Filmtabletten) zur Verfügung. Gegebenenfalls stehen auch andere Verapamil-haltige Darreichungsformen zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind ungelutscht und unzerkaut am besten zu oder kurz nach den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit (nicht mit Grapefruitsaft) einzunehmen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist nicht begrenzt. Nach einer längeren Therapie sollen Verapabene 40 mg - Filmtabletten grundsätzlich nicht plötzlich, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herz-Kreislauf-Schock
- akuter Myokardinfarkt, kompliziert durch Bradykardie, Hypotonie oder Linksherzversagen
- AV-Block II. oder III. Grades (außer Patienten mit Herzschrittmacher)
- Sick-Sinus-Syndrom, SA-Block (außer Patienten mit Herzschrittmacher)
- Herzinsuffizienz mit verminderter Auswurfraction von weniger als 35 % und/oder einem Lungenkapillardruck von über 20 mmHg (außer wenn die Herzinsuffizienz die Folge einer supraventrikulären Tachykardie ist, welche auf Verapamil anspricht)
- Vorhofflimmern/-flattern und gleichzeitiges Vorliegen eines akzessorischen Bypass-Traktes (z. B. Wolff-Parkinson-White-, Lown-Ganong-Levine-Syndrom). Diese Patienten haben bei Anwendung von Verapamilhydrochlorid ein erhöhtes Risiko, eine Kammertachyarrhythmie einschließlich Kammerflimmern zu entwickeln.
- Kombination mit Ivabradin (siehe Abschnitt 4.5)
- schwere Hypotonie (< 90 mmHg systolisch)
- Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute)
- 1. und 2. Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herzblock/AV-Block I. Grades/Bradykardie/Asystolie

Verapamilhydrochlorid wirkt auf den AV- und den SA-Knoten und verlängert die AV-Leitungszeit. Verapabene ist daher mit Vorsicht anzuwenden, da die Ausbildung eines AV-Blocks II. und III. Grades (siehe Abschnitt 4.3) oder eines unifaszikulären, bifaszikulären oder trifaszikulären Schenkelblocks ein Absetzen von Verapamilhydrochlorid sowie die Einleitung einer angemessenen Therapie erfordert.

Verapamilhydrochlorid wirkt auf den AV- und den SA-Knoten und kann selten einen AV-Block II. oder III. Grades, Bradykardie und in extremen Fällen Asystolie hervorrufen. Dies ist wahrscheinlicher bei Patienten mit einem Sick-Sinus-Syndrom (SA-Knoten Störung, siehe Abschnitt 4.3), welches bei älteren Patienten häufiger vorkommt.

Eine Asystolie ist bei Patienten ohne Sick-Sinus-Syndrom gewöhnlich nur von kurzer Dauer (ein paar Sekunden und kürzer) mit spontaner Rückkehr zu AV-Knoten oder normalem Sinus-Rhythmus. Wenn

dies nicht umgehend eintritt, muss unverzüglich eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Antiarrhythmika, Beta-Blocker

Gegenseitige Verstärkung von kardiovaskulären Ereignissen (höhergradiger AV-Block, höhergradiger Abfall der Herzfrequenz, Auslösung einer Herzinsuffizienz und verstärkte Hypotonie). Bei einem Patienten, der Timolol-haltige Augentropfen (ein Beta-Rezeptoren Blocker) gemeinsam mit oralem Verapamilhydrochlorid erhalten hat, wurde eine asymptotische Bradykardie (36 Schläge/Minute) mit einem wandernden atrialen Schrittmacher beobachtet.

Digoxin

Wenn Verapamilhydrochlorid gemeinsam mit Digoxin angewendet wird, ist die Digoxindosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienzpatienten mit einer Auswurfleistung von mehr als 35 % sollten vor der Verapamil Behandlung kompensiert und durchgehend ausreichend behandelt werden.

Hypotonie

Intravenöses Verapamilhydrochlorid bewirkt oft einen Abfall des Blutdruckes unter das Basisniveau, welcher aber gewöhnlich vorübergehend und asymptomatisch verläuft, aber zu Schwindel führen kann.

HMG-CoA-Reduktasehemmer („Statine“)

Siehe Abschnitt 4.5.

Erkrankungen mit beeinträchtigter neuromuskulärer Transmission

Verapamilhydrochlorid ist bei Vorhandensein einer Erkrankung, welche die neuromuskuläre Transmission betrifft (Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom, fortgeschrittene Duchenne-Muskeldystrophie), mit Vorsicht anzuwenden.

Besondere Patientengruppen

– Nierenfunktionsstörung

Obwohl in Vergleichsstudien keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Verapamil bei chronischem Nierenversagen nachgewiesen werden konnte, wird aufgrund einzelner Berichte empfohlen, die Behandlung mit Verapamil bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht und unter genauer Beobachtung durchzuführen. Verapamil kann durch Hämodialyse nicht eliminiert werden.

– Leberfunktionsstörung

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).

Andere

Bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie können kardiale Nebenwirkungen vermehrt auftreten.

Bei Langzeittherapie empfiehlt sich die gelegentliche Kontrolle der Leberparameter bei prädisponierten Patienten sowie des Blutzuckerspiegels bei Diabetikern und gegebenenfalls des Digoxin- oder Chinidin-Spiegels.

Unter Verapamil-Behandlung traten akute Fälle von Porphyrien auf. Die Behandlung wird bei Patienten mit Porphyrien als unsicher betrachtet.

Bei Patienten mit Herzschrittmacher oder Defibrillator kann eine Erhöhung der Pacing- und Sensingschwelle unter Verapamilhydrochlorid-Therapie nicht ausgeschlossen werden.

Die Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern mit Verapamil sollte nur im Klinikbereich erfolgen.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In seltenen Einzelfällen, eingeschlossen Patienten mit schwerer Kardiomyopathie, Stauungsinsuffizienz oder vor kurzem aufgetretenem Herzinfarkt, traten bei gleichzeitiger Verabreichung von Beta-Adrenorezeptoren-Antagonisten oder Disopyramid zusammen mit intravenösem Verapamilhydrochlorid schwere Nebenwirkungen auf.

Die gleichzeitige Anwendung von Verapamilhydrochlorid und Arzneimitteln, die die adrenerge Funktion reduzieren, kann zu einem übermäßigen Blutdruckabfall führen.

Mögliche Wechselwirkungen verbunden mit dem CYP450 System

In-vitro-metabolische Studien deuten darauf hin, dass Verapamilhydrochlorid von Cytochrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C18 metabolisiert wird. Es wurde gezeigt, dass Verapamil ein Hemmer des Enzyms CYP3A4 und des P-Glycoproteins (P-gp) ist. Klinisch signifikante Wechselwirkungen wurden einerseits durch Hemmung des CYP3A4, das zur Erhöhung des Verapamil-Plasmaspiegels führt und andererseits durch Induktion von CYP3A4, das zur Senkung des Verapamil-Plasmaspiegels führt, und durch Hemmen des P-Glycoproteins berichtet. Aus diesem Grund sind Patienten bezüglich Wechselwirkungen zu überwachen. Die gleichzeitige Gabe von Verapamil und einem Begleitarzneimittel, das überwiegend über CYP3A4 metabolisiert wird oder ein P-gp-Substrat darstellt, kann zu einer Erhöhung der Wirkstoffkonzentration des Begleitarzneimittels führen, sodass daraus eine verstärkte oder verlängerte therapeutische Wirkung und eine Zunahme der Nebenwirkungen des Begleitarzneimittels resultieren können.

In der folgenden Tabelle werden potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund pharmakokinetischer Ursachen aufgelistet:

gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	mögliche Wechselwirkung
Alpha-Blocker	
Prazosin	Erhöhung der Prazosin- $C_{\max}$ (~ 40 %) ohne Wirkung auf die Halbwertszeit, Verstärkung des blutdrucksenkenden Effekts.
Terazosin	Anstieg der AUC (~ 24 %) und $C_{\max}$ (~ 25 %) von Terazosin, Verstärkung des blutdrucksenkenden Effekts.
Antiarrhythmika	
Flecainid	Geringer Effekt auf die Flecainid-Plasmaclearance (< ~ 10 %); Kein Effekt auf die Verapamil-Plasmaclearance. Siehe weiters Abschnitt 4.4.
Chinidin	Erniedrigung der oralen Chinidin-Clearance (~ 35 %). Verstärkter Blutdruckabfall ist möglich. Bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie kann das Auftreten eines Lungenödems möglich sein.

gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	mögliche Wechselwirkung
Antiasthmatika	
Theophyllin	Reduktion der oralen und systemischen Theophyllin-Clearance um ~ 20 %. Geringere Reduktion der Clearance bei Rauchern (~ 11 %).
Antikonvulsiva/Antiepileptika	
Carbamazepin	Anstieg der Carbamazepin-AUC (~ 46 %) bei Patienten mit refraktärer partieller Epilepsie. Erhöhte Carbamazepin-Spiegel können zu Carbamazepin-Nebenwirkungen wie Diplopie, Kopfschmerzen, Ataxie oder Schwindel führen.
Phenytoin	Reduktion der Verapamil-Plasmakonzentrationen
Antidepressiva	
Imipramin	Anstieg der Imipramin-AUC (~ 15 %), jedoch keine Auswirkung auf den Gehalt des aktiven Metaboliten Desipramin. Der hypotensive Effekt von Verapamil kann bei gleichzeitiger Anwendung verstärkt werden.
Antidiabetika	
Sulfonylharnstoffderivate (Glibenclamid)	Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneistoffe.
Antigichtmittel	
Colchizin	Colchizin ist ein Substrat für CYP3A und den Abflusstransporter P-Glykoprotein. Verapamil hemmt bekanntermaßen CYP3A und P-Glykoprotein. Wenn Verapamil und Colchizin gemeinsam eingenommen werden, kann die Hemmung von P-Glykoprotein und/oder CYP3A zu einer erhöhten Aufnahme von Colchizin führen. Die gleichzeitige Einnahme wird daher nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.8). Wenn die gleichzeitige Behandlung nötig ist, soll die Colchizin-Dosis reduziert und der Patient besonders sorgfältig überwacht werden.
Antiinfektiva	
Clarithromycin Erythromycin Telithromycin	Mögliche Erhöhung der Verapamil-Plasmaspiegel.
Rifampicin	Erniedrigung der Verapamil-AUC (~ 97 %), $C_{\max}$ (~ 94 %) und der oralen Bioverfügbarkeit (~ 92 %), wodurch die blutdrucksenkende Wirkung reduziert sein kann. Keine Auswirkung nach intravenöser Verapamil-Anwendung.

gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	mögliche Wechselwirkung
Antikoagulanzen	
Dabigatran	Bei gemeinsamer Verabreichung von Verapamil oral und Dabigatranetexilat (150 mg), einem P-Gp-Substrat, steigen $C_{\max}$ und AUC von Dabigatran an, jedoch unterscheidet sich das Ausmaß dieser Änderung abhängig von der Zeitspanne zwischen der Verabreichung und der Formulierung von Verapamil. Bei Verabreichung von 120 mg Verapamil mit sofortiger Wirkstofffreisetzung 1 Stunde vor Verabreichung einer Einmaldosis Dabigatranetexilat, stieg die $C_{\max}$ von Dabigatran um etwa 180 % und die AUC um etwa 150 % an. Bei Verabreichung von Verapamil 2 Stunden nach Dabigatranetexilat wurde keine nennenswerte Wechselwirkung beobachtet (Erhöhung von $C_{\max}$ um etwa 10 % und AUC um etwa 20 %). Bei gemeinsamer Verabreichung von Verapamil und Dabigatranetexilat, wird eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen, insbesondere bei Auftreten von Blutungen, vor allem bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung.
Andere direkte orale Antikoagulanzen (DOACs)	Erhöhte Resorption direkter oraler Antikoagulanzen als P-gp-Substrate und ggf. reduzierte Elimination direkter oraler Antikoagulanzen, die über CYP3A4 abgebaut werden, woraus eine erhöhte systemische Bioverfügbarkeit resultiert. Insbesondere bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren deuten einige Daten auf eine mögliche Zunahme des Blutungsrisikos hin. Bei gleichzeitiger Gabe mit Verapamil muss ggf. die Dosis der direkten Antikoagulanzen reduziert werden (siehe Dosieranweisungen in den informativen Texten der direkten Antikoagulanzen).
Antineoplastika	
Doxorubicin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Doxorubicin und Verapamil oral kam es bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit und der maximalen Plasmaspiegel von Doxorubicin. Bei Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien wurden bei gleichzeitiger intravenöser Applikation von Verapamil keine signifikanten Änderungen der Pharmakokinetik von Doxorubicin beobachtet.
Barbiturate	
Phenobarbital	Nach Einnahme von Phenobarbital zugleich mit Verapamil erhöht sich die Verapamil-Clearance (~5-fach). Dadurch kann die Wirksamkeit von Verapamil besonders bei Herzrhythmusstörungen abgeschwächt sein.
Benzodiazepine und andere Anxiolytika	
Midazolam Buspiron	Erhöhung der Midazolam- und Buspiron-Plasmaspiegel.

gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	mögliche Wechselwirkung
Betablocker	
Metoprolol	Erhöhung der Metoprolol-AUC (~ 32,5 %) und $C_{\max}$ (~ 41 %) in Patienten mit Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4).
Propranolol	Erhöhung der Propranolol-AUC (~ 65 %) und $C_{\max}$ (~ 94 %) in Patienten mit Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4).
Herzglykoside	
Digoxin	Bei gesunden Probanden wurde ein Anstieg der $C_{\max}$ von Digoxin um ~ 44 %, der C_{12h} um ~ 53 %, der C_{ss} um ~ 44 % und der AUC um ~ 50 % beobachtet; die Digoxin-Dosis ist zu reduzieren (siehe auch Abschnitt 4.4).
Digitoxin	Erniedrigung der Gesamt-Clearance (~ 27 %) und der extrarenalen Clearance (~ 29 %) von Digitoxin.
Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten	
Cimetidin	Anstieg der AUC von R-(~ 25 %) und S-(~ 40 %) Verapamil mit korrespondierender Senkung der R- und S-Verapamil-Clearance. Cimetidin reduziert die Verapamil-Clearance nach intravenöser Verapamil-Anwendung.
Immunsuppressiva	
Ciclosporin	Anstieg der Ciclosporin-AUC, C_{ss} , $C_{\max}$ um ~ 45 % bei nierentransplantierten Patienten.
Sirolimus Everolimus	Erhöhung der AUC von Sirolimus um etwa das 2,2-Fache; Erhöhung der AUC von S-Verapamil um etwa das 1,5-Fache. Anstieg der Everolimus-Spiegel ($C_{\max}$ 2,3-fach, AUC 3,5-fach); Erhöhung der C_{trough} von Verapamil um etwa das 2,3-Fache. Konzentrationsbestimmung und Dosisanpassung dieser Arzneistoffe kann notwendig sein.
Tacrolimus	Mögliche Erhöhung der Tacrolimus-Plasmaspiegel.
Lipidsenker/HMG-Co-A-Reduktase-Inhibitoren	
Atorvastatin	Möglicher Anstieg der Atorvastatin-Spiegel, Anstieg der Verapamil-AUC um ~ 43 %.
Lovastatin	Möglicher Anstieg der Lovastatin-Spiegel, die AUC von Verapamil wird um etwa 63 % und $C_{\max}$ um etwa 32 % erhöht.

gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	mögliche Wechselwirkung
Simvastatin	Anstieg der Simvastatin-AUC (~ 2,6-fach), C _{max} (~4,6-fach). Die Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (z. B. Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin) bei Patienten, die mit Verapamil behandelt werden, sollte mit der niedrigsten möglichen Dosis begonnen und dann gesteigert werden. Bei Patienten, die bereits einen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer einnehmen, sollte bei Beginn der Verapamil-Behandlung darauf geachtet werden, dass die Statindosis reduziert wird und erst nach Kontrolle der Serum-Cholesterin-Konzentration wieder erhöht wird. Fluvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin werden nicht von CYP3A4 metabolisiert und interagieren wahrscheinlich nicht mit Verapamil.
Urikostatika	
Sulfinpyrazon	Anstieg der oralen Verapamil-Clearance (~ 3-fach) und Erniedrigung der Bioverfügbarkeit (~ 60 %). Der blutdrucksenkende Effekt kann vermindert sein. Keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik nach intravenöser Verapamil Anwendung.
Selektive Serotonin-5HT1-Agonisten	
Almotriptan	Anstieg der Almotriptan-AUC (~ 20 %), Anstieg der C _{max} (~ 24 %).
Andere	
Ivabradin	Die gemeinsame Anwendung mit Ivabradin ist kontraindiziert, da Verapamil einen zusätzlichen Herzfrequenzsenkenden Effekt auf Ivabradin hat (siehe Abschnitt 4.3).
Grapefruitsaft	Anstieg der R-(~ 49 %) und S-(~ 37 %)Verapamil-AUC; Anstieg der R-(~ 75 %) und S-(~ 51 %)Verapamil-C _{max} ; Die Eliminationshalbwertszeit und renale Clearance sind nicht beeinträchtigt. Grapefruitsaft sollte daher nicht mit Verapamil eingenommen werden.
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Reduktion der R-(~ 78 %) und S-(~ 80 %)Verapamil-AUC mit korrespondierender Reduktion in C _{max} .

Andere Wechselwirkungen und zusätzliche Informationen zu den Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil und Metformin kann die Wirksamkeit von Metformin beeinträchtigen.

HIV antivirale Wirkstoffe

Wegen des Potenzials einiger HIV antiviraler Wirkstoffe, wie z. B. Ritonavir, den Verapamil-Metabolismus zu hemmen, können die Verapamil-Plasmaspiegel steigen. Diese Wirkstoffe sind mit Vorsicht zu verwenden und die Verapamil-Dosierung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Blutdrucksenkung zu vermindern.

Lithium

Bei gleichzeitiger Verapamilhydrochlorid-Lithium-Therapie kann es zu einer erhöhten Sensibilität gegenüber der Lithium-Wirkung (Neurotoxizität) kommen, die entweder mit keiner Veränderung oder mit einem erhöhten Serum-Lithium-Spiegel einhergeht. Die Zugabe von Verapamilhydrochlorid führte bei Patienten, die dauerhaft orales Lithium erhalten, jedoch auch zu einer Senkung des Serum-Lithium-Spiegels. Patienten, die beide Arzneimittel erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden.

Neuromuskuläre Blocker

Klinische Daten und Tierstudien deuten darauf hin, dass Verapamilhydrochlorid die Aktivität von neuromuskulären Blockern verstärken kann (Curare-ähnlich und depolarisierend). Es kann erforderlich sein, die Dosis von Verapamilhydrochlorid und/oder die Dosis des neuromuskulären Blockers zu verringern, wenn die Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden.

Acetylsalicylsäure

Erhöhte Blutungsneigung

Ethanol (Alkohol)

Erhöhung der Ethanol-Plasmaspiegel, daher Verstärkung der Alkoholwirkung durch Verapamil.

Antihypertonika, Neuroleptika, Diuretika und Vasodilatoren

Der hypotensive Effekt von Verapamil kann bei gleichzeitiger Anwendung verstärkt werden.

Muskelrelaxanzien

Bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil mit intravenösem *Dantrolen* kann es zu Hypotonie, Herzinsuffizienz und Hyperkaliämie kommen.

Inhalationsanästhetika, Röntgenkontrastmittel

Gleichzeitige Gabe von Verapamil mit Inhalationsanästhetika oder Röntgenkontrastmitteln (zur Koronarangiographie) kann zu verstärkten kardiodepressorischen Effekten führen (Überleitungsstörungen, AV-Blockierung, Bradykardie, Hypotonie, Herzinsuffizienz).

Sonstige

Die gleichzeitige Einnahme von Calciumsalzen und Vitamin D kann die Wirksamkeit von Verapamil besonders bei Herzrhythmusstörungen abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Einnahme von Verapamilhydrochlorid ist im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Verapamil ist plazentagängig und kann bei der Entbindung im Blut der Nabelvene nachgewiesen werden.

Teratogene Wirkungen

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen und Daten von Studien mit der Anwendung von Verapamilhydrochlorid während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben keine direkten oder indirekten gesundheitsschädlichen Wirkungen bezogen auf die Reproduktionstoxizität gezeigt. Da Tierreproduktionsstudien nicht immer auf den menschlichen Organismus übertragbar sind, darf die Einnahme von Verapamilhydrochlorid im dritten Trimenon der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation, unter Berücksichtigung des Risikos für Mutter und Kind, erfolgen (siehe Abschnitt 5.3).

Verapamilhydrochlorid kann eine uterine Muskelrelaxation verursachen; dies ist beim Geburtstermin zu berücksichtigen.

Stillzeit

Verapamilhydrochlorid und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Bei oraler Verabreichung von Verapamil an einer begrenzten Anzahl stillender Mütter wurde gezeigt, dass die relative Dosis Verapamil, die der Säugling erhält, sehr gering ist (0,1 – 1 % der oral verabreichten Menge der Mutter) und dass die Verabreichung von Verapamil während der Stillzeit möglich ist. Dennoch wurde über seltene Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Verapamil berichtet.

Ein Risiko für Neugeborene und Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen bei Säuglingen ist Verapamil nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt anzuwenden.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Verapamilhydrochlorid in Einzelfällen Hyperprolaktinämie und Galaktorrhoe verursachen kann.

Fertilität

Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund seiner blutdrucksenkenden Wirkung kann Verapamilhydrochlorid – abhängig vom individuellen Ansprechen – die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten unter gefährlichen Bedingungen beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, bei Erhöhung der Dosis, bei einem Präparatewechsel und im Zusammenwirken mit Alkohol. Verapamil kann den Blutalkoholspiegel erhöhen und die Ausscheidung verlangsamen. Die Auswirkungen des Alkohols können daher verstärkt sein.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Schwindel, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Nausea, Verstopfung und abdominaler Schmerz), Bradykardie, Tachykardie, Palpitationen, Hypotonie, Hitzewallungen, periphere Ödeme und Müdigkeit.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Verapamil aus klinischen Studien, im Zuge der Überwachung nach Vermarktung oder aus Phase IV Studien berichtet und werden unten nach Systemorganklassen gelistet.

Die Häufigkeiten werden wie folgt klassifiziert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)

Sehr selten ($< 1/10\,000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Verapamil und Überwachungen nach Vermarktung

Systemorganklasse	Sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems						Hyper-sensitivität
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel-gefühl,	Parästhesie,		Extra-pyramidales	

Systemorganklasse	Sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
		Kopfschmerzen, Tremor	Benommenheit, Neuropathie, Wärmegefühl		Syndrom, Paralyse (Tetraparese) ^c Krämpfe	
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen			Verminderung der Glucose-toleranz			Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität	Somnolenz		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Tinnitus			
Herzerkrankungen		Entwicklung oder Verstärkung einer Herzinsuffizienz, Bradykardie, Sinusbradykardie	AV-Block I. – III. Grades, Palpitationen, Tachykardie		Bradyarrhythmie, Sinusarrest, Asystolie, Vorhofflimmern	Herzversagen
Gefäß-erkrankungen		Hitze-wallungen, Hypotonie	Erythromelalgie, Flush			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bronchospasmus			Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Nausea, Völlegefühl		Bauchschmerzen, Erbrechen		Gingivahyperplasie, Ileus	Bauchbeschwerden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Erythem, Exanthem, Pruritus, Urtikaria	Purpura, Hyperhidrose,	Angioödem (Quincke-Ödem), Alopezie, Photodermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom	Rash
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen				Arthralgie, Muskelschwäche, Myalgie	Verschlimmerung einer Myasthenia gravis, eines Lambert-Eaton-Syndroms und einer fort-	

Systemorganklasse	Sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
					geschrittenen Duchenne-Muskel-dystrophie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Nieren-versagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion/ Impotenz	Gynäkomastie	Galaktorrhoe	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		periphere Ödeme	Müdigkeit			
Untersuchungen				Erhöhung der Leberenzyme	Erhöhung der Prolaktin-Spiegel im Blut	

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach Markteinführung von Verapamil wurde ein einziges Mal beobachtet, dass bei kombinierter Behandlung von Verapamil und Colchizin eine Paralyse (Tetraparese) auftrat. Durch Verapamil werden CYP3A4 und P-Glycoprotein gehemmt, weshalb Colchizin die Blut-Hirn-Schranke passieren und zur Tetraparese führen kann. Siehe Abschnitt 4.5.

d) Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen gleich wie bei Erwachsenen ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Die Intoxikationssymptome nach Überdosierung von Verapamilhydrochlorid verlaufen in Abhängigkeit von der zugeführten Menge, dem Zeitpunkt der Entgiftungsmaßnahmen und der kontraktile Funktionsfähigkeit des Myokards (Altersabhängigkeit).

Folgende Symptome werden bei einer schweren Vergiftung mit Verapamilhydrochlorid beobachtet:

Schwerer Blutdruckabfall, Herzinsuffizienz, bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen (z. B. junctionaler Rhythmus mit AV-Dissoziation und höhergradigem AV-Block), die zum Herz-Kreislauf-Schock und Herzstillstand führen können. Bewusstseinstörung bis zum Koma, akutes Atemnotsyndrom, Hyperglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Hypoxie, Beeinträchtigung der Nierenfunktion und Konvulsionen. Todesfälle sind als Resultat von Überdosierungen aufgetreten.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Die Behandlung einer Verapamilhydrochlorid-Überdosierung sollte vorwiegend unterstützend und individuell je nach Zeitpunkt und Art der Verabreichung, sowie Art und Schwere der Vergiftungssymptome erfolgen.

Therapeutisch stehen die Elimination und die Wiederherstellung stabiler Herz-Kreislauf-Verhältnisse im Vordergrund.

Eine Magenspülung ist nach oraler Intoxikation mit Verapamilhydrochlorid anzuraten, auch noch später als 12 Stunden nach der Einnahme, falls keine Magen-Darm-Motilität (Darmgeräusche) nachweisbar ist.

Eine Hämodialyse ist wegen fehlender Dialysierbarkeit von Verapamilhydrochlorid nicht sinnvoll, eine Hämofiltration und evtl. eine Plasmapherese (hohe Plasmaeiweißbindung der Calcium-Antagonisten) werden jedoch empfohlen.

Übliche intensivmedizinische Wiederbelebungsmaßnahmen, wie extrathorakale Herzmassage, Beatmung, Defibrillation bzw. Schrittmachertherapie.

Spezifische Maßnahmen:

Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden symptomatisch mit Atropin und/oder Beta-Sympathomimetika (Isoprenalin, Orciprenalin) behandelt, bei bedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen ist eine temporäre Schrittmachertherapie erforderlich.

Asystolie sollte mit den üblichen Maßnahmen einschließlich Beta-adrenerger Stimulation, anderen vasopressorischen Arzneimitteln oder kardiopulmonaler Reanimation behandelt werden.

Als spezifisches Antidot gilt Calcium, z. B. 10 – 20 ml einer 10%igen Calciumgluconatlösung intravenös (2,25 bis 4,5 mmol), erforderlichenfalls wiederholt oder als Dauertropfinfusion (z. B. 5 mmol/Stunde).

Die Hypotonie als Folge von kardiogenem Schock und arterieller Vasodilatation wird mit Dopamin (bis 25 µg je kg Körpergewicht je Minute), Dobutamin (bis 15 µg je kg Körpergewicht je Minute), Epinephrin bzw. Norepinephrin behandelt. Die Dosierung dieser Arzneimittel orientiert sich allein an der erzielten Wirkung. Der Serum-Calcium-Spiegel sollte hochnormal bis leicht erhöht gehalten werden. In der Frühphase wird aufgrund der arteriellen Vasodilatation zusätzlich Flüssigkeit substituiert (Ringer- oder Natriumchloridlösung).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumkanalblocker, selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegender Herzwirkung, Phenylalkylamin-Derivate
ATC-Code: C08DA01

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Verapamil vermindert als Calciumantagonist (Calciumkanalblocker) die Kontraktilität und die Wandspannung des Herzmuskels sowie den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur. Außerdem wird die Erregungsbildung im Sinusknoten und Erregungsleitung im AV-Knoten gehemmt.

Verapamil hemmt das langsame Einstromen von Calcium in das normale Herzgewebe und in den AV- und den Sinusknoten. Elektrophysiologische Untersuchungen ergaben, dass oral oder intravenös verabreichtes Verapamil die Reizleitung durch den AV-Knoten um bis zu einem Drittel verlangsamt, die Reizleitung innerhalb der Vorhöfe und der Ventrikel jedoch nicht beeinträchtigt. Auch auf den normalen Sinus-Rhythmus hat Verapamil geringe Auswirkungen. Bei Patienten mit Funktionsstörungen des Sinusknotens kann es jedoch zu einem Sinus-Stillstand oder zu einem sinuaurikulären Block führen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nach oraler oder intravenöser Applikation senkt Verapamil bei Hypertonikern den mittleren arteriellen Blutdruck in Ruhe und nach körperlicher Belastung. Bei normotonen Patienten dagegen hat oral verabreichtes Verapamil gewöhnlich keine blutdrucksenkende Wirkung.

Diese ausgeprägte antihypertensive Wirkung wird hauptsächlich durch periphere Vasodilatation und Senkung des systemischen Gefäßwiderstandes erreicht. Die meisten Studien haben gezeigt, dass der Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes nicht mit einer Veränderung des Herzzeitvolumens einhergeht.

Da diese Senkung der Nachlast ohne reflektorische Frequenz- oder Kontraktilitätserhöhung einhergeht, kann Verapamil auch bei hypertropher Kardiomyopathie eingesetzt werden.

Verapamilgaben senken bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit durch Dilatation den Widerstand der großen und der kleinen Koronargefäße.

In einer Spätinterventionsstudie an Patienten mit Myokardinfarkt (DAVIT II) kam es bei Langzeitgabe über bis zu 18 Monate zu einer signifikanten Reduktion der Reinfarktrate. Die positive Wirkung war jedoch nur bei der Subgruppe von Patienten, die vor Therapiebeginn nicht wegen akuter Herzinsuffizienz behandelt wurden, nachweisbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verapamilhydrochlorid ist ein racemisches Gemisch aus gleichen Teilen R-Enantiomer und S-Enantiomer. Verapamil wird fast vollständig metabolisiert. Norverapamil, einer der 12 Metaboliten, der im Urin identifiziert wurde, besitzt 10 % bis 20 % der pharmakologischen Aktivität von Verapamil und macht 6 % der ausgeschiedenen Substanz aus. Die Steady-State Plasmakonzentrationen von Norverapamil und Verapamil sind ähnlich.

Der *Steady-State* wird nach 3 bis 4 Tagen nach mehrmaliger täglicher Dosierung erreicht.

Resorption

Verapamil wird schnell und fast ausschließlich im Dünndarm resorbiert. Die Resorptionsquote liegt über 90 %.

Die Bioverfügbarkeit liegt nach einmaliger oraler Verabreichung von Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung bei 22 % und von Retard-Formulierungen bei 33 %, bedingt durch einen ausgeprägten *First-pass*-Metabolismus über die Leber. Bei Mehrfachapplikation erhöht sich die Bioverfügbarkeit auf ca. das Doppelte des Wertes nach Einmalapplikation.

Verapamil-Plasmaspitzenpiegel werden nach oraler Verabreichung von Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung nach 1 bis 2 Stunden erreicht und bei Retard-Formulierungen nach 4 bis 5 Stunden. Die Plasmaspitzenkonzentration von Norverapamil wird ungefähr 1 Stunde nach einer oralen Verabreichung von Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung und 5 Stunden nach einer oralen Verabreichung von Retard-Formulierungen erreicht.

Nahrung hat keine Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Verapamil.

Verteilung

Verapamil wird weitgehend in alle Gewebe des Körpers verteilt, das Verteilungsvolumen beträgt bei gesunden Menschen 1,8 bis 6,8 l/kg.

Verapamil wird zu ca. 90 % an Plasmaprotein gebunden.

Biotransformation

Verapamil wird fast vollständig in der Leber metabolisiert. *In-vitro*-Biotransformationsstudien zeigten, dass Verapamil hauptsächlich über die Cytochrom P450 Isoenzyme CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C18 metabolisiert wird. Bei gesunden Männern durchläuft das oral verabreichte Verapamilhydrochlorid einen extensiven Metabolismus in der Leber. Es wurden 12 Metaboliten identifiziert, die meisten kommen nur in geringen Mengen vor. Die Hauptmetaboliten wurden als verschiedene N- und O-dealkylierte Produkte von Verapamil identifiziert. In einer Studie an Hunden wurde beobachtet, dass von diesen Metaboliten nur Norverapamil eine merkliche Wirksamkeit (rund 20 % vom Ausgangsstoff) besitzt.

Elimination

Nach einer intravenösen Infusion wird Verapamil bi-exponentiell eliminiert, mit einer schnellen frühen Verteilungsphase (Halbwertszeit ungefähr 4 Minuten) und einer langsameren terminalen Eliminationsphase (Halbwertszeit 2 bis 5 Stunden).

Für die Elimination der unveränderten Substanz aus dem Plasma nach einmaliger oraler Applikation sind Halbwertszeiten zwischen 3 und 7 Stunden bestimmt worden.

Rund 50 % einer Dosis werden renal innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, 70 % innerhalb von 5 Tagen. Mit den Fäzes werden etwa 16 % der verabreichten Dosis eliminiert. Ungefähr 3 % bis 4 % einer Dosis werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamt-Clearance von Verapamil ist fast so hoch wie der Leberblutfluss ca. 11 l/h/kg (0,7 bis 1,3 l/h/kg).

Verapamil passiert die Plazentaschranke und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es sind nur limitierte Informationen über die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen verfügbar. Nach einer intravenösen Gabe war die mittlere Halbwertszeit von Verapamil 9,17 Stunden und die mittlere Clearance 30 l/h, wobei ungefähr 70 l/h für einen Erwachsenen von 70 kg KG zutreffen. Nach oraler Gabe erscheinen die Steady-State Plasmakonzentrationen in der pädiatrischen Population etwas niedriger zu sein, verglichen mit denen von Erwachsenen.

Ältere Patienten

Das Alter kann einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Verapamil bei Hypertonikern haben. Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wurden eine im Vergleich zu jungen Patienten (≤ 43 Jahre) verminderte Verapamil-Clearance und eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit gefunden. Es wurde gezeigt, dass die blutdrucksenkende Wirkung von Verapamil nicht altersabhängig ist.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Nierenfunktionsstörung hat keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Verapamilhydrochlorid, wie vergleichende Studien bei Patienten im Endstadium der Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit gesunden Nieren zeigen. Verapamil und Norverapamil werden durch Hämodialyse nicht in signifikanten Mengen eliminiert.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurden eine deutlich höhere Bioverfügbarkeit von Verapamil sowie eine verzögerte Elimination beobachtet. Die Halbwertszeit von Verapamil wird bei Patienten mit

Leberfunktionsstörung aufgrund niedrigerer oraler Clearance und eines höheren Verteilungsvolumens verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf mutagene Wirkungen von Verapamilhydrochlorid.

Eine Langzeitstudie an der Ratte ergab keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Verapamilhydrochlorid.

Reproduktionsstudien an Kaninchen und Ratten mit oral verabreichten Verapamil Dosen von bis zu 180 mg/m²/Tag und 360 mg/m²/Tag (im Vergleich zu einer maximalen empfohlenen oralen Tagesdosis von 300 mg/m²/Tag beim Menschen) ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial. Bei der Ratte traten jedoch unter einer der klinischen Dosis ähnlichen Dosis (360 mg/m²/Tag) Embryoletalität und Wachstumsretardierungen (geringeres Gewicht der Nachkommen) auf. Diese Effekte traten bei maternaler Toxizität (was sich durch verringerte Nahrungsaufnahme und verringerte Gewichtszunahme von Muttertieren widerspiegelt) auf. Es wurde auch gezeigt, dass diese orale Dosis bei Ratten eine Hypotonie verursacht. Es gibt jedoch keine ausreichenden und gut-kontrollierten Studien an schwangeren Frauen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Maisquellstärke
Maisstärke
Croscarmellose-Natrium
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose
Glycerol 85 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung

Packungen mit 20 und 50 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.-Nr.: + 43 (0) 1 97007 0
Fax-Nr.: + 43 (0) 1 97007 66
E-Mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20379

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Februar 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

11.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig