

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Veroptinstada retard 240 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 240 mg Verapamilhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 25 mg Lactose-Monohydrat.

1 Filmtablette enthält 43 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Längliche, hellgrüne Filmtablette mit einer Bruchrille auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Verapamilhydrochlorid ist individuell dem Schweregrad der Erkrankung angepasst zu dosieren. Eine Tagesdosis von 480 mg sollte als Dauertherapie nicht überschritten werden; eine kurzfristige Erhöhung ist möglich.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Erwachsene und Jugendliche über 50 kg KG

Die empfohlene Dosierung liegt bei 240-480 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 1-2 Einzeldosen.

1 Retardtablette 1-mal täglich morgens (entsprechend 240 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag).

Bei unzureichender Wirksamkeit zusätzlich ½-1 Retardtablette abends (entsprechend 360-480 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag).

Kinder, Säuglinge und Erwachsene mit niedrigem Verapamil-Bedarf

Veroptinstada retard 240 mg – Filmtabletten sind nicht für Kinder, Säuglinge und Erwachsene mit niedrigem Verapamil-Bedarf (schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen) geeignet. Dazu stehen niedriger dosierte und nicht retardierte Formen von Verapamil zur Verfügung.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten sollte die Möglichkeit einer geänderten Pharmakokinetik bedacht werden (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften). Die Behandlung sollte am unteren Ende des Dosisbereichs begonnen und die Patienten sorgfältig auf mögliche Zeichen einer Überdosierung beobachtet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtablette soll nicht im Mund zergehen und ist unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser, kein Grapefruitsaft!) am besten zu oder kurz nach den Mahlzeiten einzunehmen.

Veroptinstada darf nicht im Liegen eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung ist nicht begrenzt.

Nach einer längeren Therapie sollte Veroptinstada 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 mit Komplikationen (Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz)
- ausgeprägte Reizleitungsstörungen (wie z.B. Sick-Sinus-Syndrom, SA- bzw. AV-Block II. und III. Grades), außer bei Patienten mit Herzschrittmacher
- manifeste Herzinsuffizienz
- Vorhofflimmern/-flattern und gleichzeitiges Vorliegen eines WPW-Syndroms (erhöhtes Risiko, eine Kammertachykardie auszulösen)
- 1. und 2. Drittel der Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- gleichzeitige Anwendung mit Ivabradin (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige intravenöse Applikation von Betarezeptorenblockern darf bei Patienten während der Behandlung mit Veroptinstada nicht erfolgen (Ausnahme Intensivmedizin); (siehe auch Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- AV-Block I. Grades
- Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg)
- Bradykardie (Pulsfrequenz unter 50 Schläge pro Minute)
- stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften)
- Erkrankungen mit beeinträchtigter neuromuskulärer Transmission (Myastenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom, fortgeschrittene Duchenne-Muskeldystrophie).

Bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie können kardiale Nebenwirkungen vermehrt auftreten.

Verapamilhydrochlorid darf bei Patienten mit Angina pectoris nach Myokardinfarkt erst 7 Tage nach dem akuten Infarktereignis eingesetzt werden.

Erhöhte Vorsicht ist bei Patienten mit einer leichten chronischen Herzinsuffizienz geboten. Vor der Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist eine Rekompensation erforderlich.

Unter Verapamilbehandlung traten akute Fälle von Porphyrien auf und die Behandlung wird bei Patienten mit Porphyrien als unsicher betrachtet.

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

Verapamil ist Substrat und Inhibitor des Cytochroms P450 3A4. Bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin, welches über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert wird, kann Verapamil die Blutspiegel von Simvastatin erhöhen und dadurch kann das Risiko muskulärer Toxizität steigen. Die Simvastatindosis sollte entsprechend angepasst werden (siehe Produktinformation des Herstellers) (siehe auch Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Patienten mit der seltenen, hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige

Wechselwirkungen

Antiarrhythmika, Betarezeptorenblocker, Inhalationsanästhetika

Gegenseitige Verstärkung der kardiovaskulären Wirkungen (höhergradige AV-Blockierung, höhergradige Senkung der Herzfrequenz, Auftreten einer Herzinsuffizienz, verstärkte Blutdrucksenkung).

Die gleichzeitige intravenöse Applikation von Betarezeptorenblockern darf bei Patienten während der Behandlung mit Veroptinstada nicht erfolgen (Ausnahme Intensivmedizin) (siehe auch Abschnitt 4.3).

Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren

Verstärkung des antihypertensiven Effekts.

Digoxin

Erhöhung der Digoxin-Plasmaspiegel aufgrund verminderter renaler Ausscheidung (vorsorglich auf Symptome einer Digoxin-Überdosierung achten und, falls notwendig, Reduktion der Glykosiddosis, evtl. nach Bestimmung der Digoxin-Plasmaspiegel).

Chinidin

Verstärkter Blutdruckabfall ist möglich, bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie wurde das Auftreten eines Lungenödems beschrieben. Eine Erhöhung des Chinidin-Plasmaspiegels ist möglich.

Carbamazepin

Carbamazepin-Wirkung wird verstärkt, Zunahme der neurotoxischen Nebenwirkung.

Lithium

Wirkungsabschwächung von Lithium, Erhöhung der Neurotoxizität.

Depolarisierende Muskelrelaxantien

Mögliche Wirkungsverstärkung durch Verapamilhydrochlorid.

Acetylsalicylsäure

Verstärkte Blutungsneigung.

Ethanol

Verzögerung des Ethanolabbaus und Erhöhung der Ethanolplasmaspiegel, somit Verstärkung der Alkoholwirkung durch Verapamil.

Wechselwirkungen aufgrund von Cytochrom P450 Isoenzym 3A4

Verapamilhydrochlorid wird in der Leber hauptsächlich durch das Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 metabolisiert und inhibiert dieses Enzym. In diesem Zusammenhang müssen folgende Wechselwirkungen beachtet werden:

Andere Inhibitoren des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 wie z.B. Azol-Fungistatika (z.B. Clotrimazol oder Ketoconazol) Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir oder Indinavir), Makrolide (z.B. Erythromycin oder Clarithromycin) und Cimetidin

Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels und/oder der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel durch (gegenseitige) Beeinflussung des Abbaus.

Induktoren des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 wie z.B. Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin

Senkung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels und Abschwächung der Wirkung von Verapamilhydrochlorid.

Substrate des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 z.B. Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron oder Chinidin), CSE-Hemmer (z.B. Lovastatin oder Atorvastatin), Midazolam, Ciclosporin, Theophyllin, Prazosin

Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel.

Simvastatin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und Simvastatin in höheren Dosen ist das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse erhöht. Die Simvastatindosis sollte entsprechend angepasst werden (siehe Produktinformation des Herstellers) (siehe auch Abschnitt 4.4).

Loperamid

Bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil kann es zu einem zentralen Effekt von Loperamid kommen.

Doxorubicin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Doxorubicin und Verapamilhydrochlorid oral wurden die Bioverfügbarkeit und der maximale Plasmaspiegel von Doxorubicin bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom erhöht. Bei Patienten in fortgeschrittenem Tumorstadium wurden keine signifikanten Änderungen der Pharmakokinetik von Doxorubicin bei gleichzeitiger intravenöser Applikation von Verapamilhydrochlorid beobachtet.

Grapefruihaltige Speisen und Getränke

Während der Anwendung von Verapamil sollten grapefruihaltige Speisen und Getränke gemieden werden. Grapefruit kann den Plasmaspiegel von Verapamilhydrochlorid erhöhen.

Ivabradin

Die gleichzeitige Anwendung von Ivabradin ist auf Grund der herzfrequenzsenkenden Wirkung von Diltiazem zusätzlich zu Ivabradin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dabigatran

Wenn Dabigatranetexilat (150 mg) zusammen mit einer oralen Gabe von Verapamil verabreicht wird, waren die C_{max}- und AUC-Werte von Dabigatran erhöht. Die Größenordnung dieser Veränderung ändert sich jedoch abhängig vom Zeitpunkt der Einnahme und Darreichungsform von Verapamil. Die Wirkung von Dabigatran war mit einer Verabreichung von retardierendem Verapamil 240 mg erhöht (C_{max} ca. 90% erhöht, AUC ca. 70 %).

Eine engmaschige klinische Überwachung wird empfohlen, wenn Verapamil mit Dabigatranetexilat kombiniert wird, insbesondere beim Auftreten von Blutungen, vor allem bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Verapamilhydrochlorid ist plazentagängig. Die Plasmakonzentration im Nabelvenenblut beträgt 20-92% der Plasmakonzentration des mütterlichen Blutes.

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Verapamilhydrochlorid während der Schwangerschaft vor. Daten über eine begrenzte Anzahl von oral behandelten Schwangeren lassen nicht auf teratogene Wirkungen von Verapamilhydrochlorid schließen. Tierexperimentelle Studien haben jedoch Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Daher darf Verapamilhydrochlorid im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen). Eine Einnahme im dritten Trimenon der Schwangerschaft darf nur bei zwingender Indikation unter Berücksichtigung des Risikos für Mutter und Kind erfolgen.

Stillzeit

Verapamilhydrochlorid sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht (Milchkonzentration ca. 23% der mütterlichen Plasmakonzentration). Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Verapamilhydrochlorid in Einzelfällen Hyperprolaktinämie und Galaktorrhoe verursachen kann (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

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

Die Behandlung mit Veroptinstada bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Verminderung der Glukosetoleranz.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Müdigkeit, Nervosität.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel bzw. Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesien, Neuropathie und Tremor.

Sehr selten: Extrapyramidale Symptome (Parkinson-Syndrom, Chorea, choreoathetose, dystone Syndrome): bilden sich nach bisherigen Erfahrungen nach Absetzen von Veroptinstada zurück.

Herzerkrankungen

Häufig: Entstehung einer Herzinsuffizienz bzw. Verschlimmerung einer bestehenden Herzinsuffizienz, Sinusbradykardie, AV-Block I. Grades.

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, AV-Block II. oder III. Grades.

Sehr selten: Sinusstillstand mit Asystolie, Kammerflimmern.

Hinweis

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Gefäßerkrankungen

Häufig: übermäßiger Blutdruckabfall und/oder orthostatische Regulationsstörungen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Völlegefühl, Brechreiz, Obstipation.

Gelegentlich: Erbrechen, Oberbauchschmerzen

Sehr selten: Ileus, Gingivahyperplasie (Gingivitis, Blutung): bildet sich nach Absetzen von Veroptinstada zurück.

Leber und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Wahrscheinlich allergisch bedingte Hepatitis mit reversibler Erhöhung der leberspezifischen Enzyme.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Allergische Reaktionen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria, makulopapulöse Exantheme, Erythromelalgie; Hyperhydrose.

Selten: Purpura.

Sehr selten: Angioneurotisches Ödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Photodermatitis, Hypertrichose.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen

Selten: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelschwäche.

Sehr selten: Verschlimmerung einer Myasthenia gravis, eines Lambert-Eaton-Syndroms und einer fortgeschrittenen Duchenne-Muskeldystrophie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz.

Selten: Gynäkomastie unter Langzeitbehandlung bei älteren Patienten: bildet sich nach bisherigen Erfahrungen nach Absetzen von Veroptinstada zurück.

Sehr selten: Erhöhung der Prolaktinspiegel, Galaktorrhoe.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Knöchelödeme, Flush, Hautrötung und Wärmegefühl.

Untersuchungen:

Gelegentlich: Erhöhung der Transaminasen

Sehr selten: Erhöhung der alkalischen Phosphatase

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 ÜberdosierungSymptome einer Intoxikation

Die Intoxikationssymptome nach Vergiftungen mit 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 Verapamil 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.

Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Hyperglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Hypoxie, kardiogener Schock mit Lungenödem, Beeinträchtigung der Nierenfunktion und Konvulsionen. Todesfälle wurden gelegentlich berichtet.

Therapie einer Intoxikation

Therapeutisch stehen die Wirkstoffelimination und die Wiederherstellung stabiler Herz-Kreislauf-Verhältnisse im Vordergrund. Die Therapiemaßnahmen richten sich nach Zeitpunkt und Art der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Vergiftungssymptome. Bei Vergiftungen mit größeren Mengen von Retardpräparaten ist zu beachten, dass eine Wirkstofffreisetzung und Resorption im Darm noch länger als 48 Stunden nach der Einnahme erfolgen kann.

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. Bei Verdacht auf Vergiftung mit Retardpräparaten sind umfangreiche Eliminationsmaßnahmen indiziert, wie induziertes Erbrechen, Absaugen von Magen- und Dünndarminhalt unter endoskopischer Kontrolle, Darmspülung, Abführen, hohe Einläufe.

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

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

Spezifische Maßnahmen

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

Als spezifisches Antidot gilt Calcium, z.B. 10-20 ml einer 10%-igen Calciumglukonatlösung intravenös (2,25-4,5 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 Medikamente orientiert sich allein an der erzielten Wirkung. Der Serum-Calciumspiegel 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: Selektive Calciumkanalblocker mit direkter Herzwirkung
ATC-Code: C08DA01

Verapamilhydrochlorid gehört zu der Gruppe der Calciumantagonisten. Diese Substanzen haben eine hemmende Wirkung auf den Calciumeinstrom durch Muskelzellmembranen. Verapamil wirkt auch als Calciumantagonist an der glatten Muskulatur, insbesondere im Bereich der Gefäße und des Magen-Darm-Trakts. Der Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur äußert sich in einer Vasodilatation. Verapamilhydrochlorid hat als Calciumantagonist auch einen deutlichen Effekt auf das Myokard. Die Wirkung auf den AV-Knoten äußert sich in einer Verlängerung der Überleitungszeit. Im Bereich des Arbeitsmyokards kann es zu einem negativ inotropen Effekt kommen.

Beim Menschen verursacht Verapamilhydrochlorid infolge der Vasodilatation eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes. Es kommt nicht reflektorisch zu einer Zunahme des Herzminutenvolumens. Dementsprechend sinkt der Blutdruck.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Gabe wird Verapamilhydrochlorid rasch zu 80-90% aus dem Dünndarm resorbiert. Die biologische Verfügbarkeit beträgt wegen eines ausgeprägten first-pass-Metabolismus nur ca. 20%. Bei oraler Gabe werden nach 1-2 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht.

Verteilung:

Verapamilhydrochlorid wird zu etwa 90% an Plasmaproteine gebunden.

Verapamil passiert die Placentaschranke und tritt in die Muttermilch über.

Biotransformation:

Die Substanz wird in hohem Maße in der Leber zu einer Vielzahl von Metaboliten verstoffwechselt, hauptsächlich über die Cytochrom P450 Isoenzyme CYP3A4, CYP3A5 und CYP2C8. Nur Norverapamil besitzt eine geringe Wirksamkeit, die im Vergleich zur Muttersubstanz bei 20% liegt.

Elimination:

Die Eliminationshalbwertszeit von Verapamilhydrochlorid liegt bei 3-7 Stunden. Verapamilhydrochlorid wird zu etwa 70% mit dem Urin überwiegend in Form von Metaboliten ausgeschieden, der unveränderte Anteil liegt bei 3-4%. Mit den Faeces werden etwa 16% der verabreichten Dosis eliminiert.

Spezielle Patientengruppen:

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (über 65 Jahre) wurden eine im Vergleich zu jungen Patienten verminderte Verapamil-Clearance und eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In-vitro- und *in-vivo*-Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf mutagene Wirkungen von Verapamilhydrochlorid. Eine Langzeitstudie an Ratten ergab keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential von Verapamilhydrochlorid.

Reproduktionstoxikologie

Embryotoxizitätsstudien an Kaninchen und Ratte haben bis zu Tagesdosen von 15 mg/kg bzw. 60 mg/kg keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Bei der Ratte traten jedoch im maternaltoxischen Bereich Embryoletalität und Wachstumsretardierungen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Natriumalginat,
Polyvidon,
Lactose-Monohydrat,
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Talkum,
Titandioxid (E 171),
Eudragit E,
Macrogol 4000,
Chinolingelb (E 104),
Indigocarmin (E 132),
Aluminiumoxid (wasserhaltig).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 Filmtabletten in einer PVC-Aluminium-Blisterpackung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-23027

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 4. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.