

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Isoptin® RR plus

240 mg Verapamilhydrochlorid plus 12,5 mg Hydrochlorothiazid, Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Verapamilhydrochlorid, Hydrochlorothiazid

1 Hartkapsel, retardiert, Isoptin RR plus enthält 240 mg Verapamilhydrochlorid als Retardpellets und 12,5 mg Hydrochlorothiazid als Pellets.

Sonstige Bestandteile:

1 Hartkapsel, retardiert, Isoptin RR plus enthält bis zu 120 mg Sucrose (Zucker).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Gelatinesteckkapsel, Oberteil braun-opak, Unterteil elfenbein-opak

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie (Behandlung des Bluthochdrucks)

Eine Kombinationstherapie wird grundsätzlich dann empfohlen, wenn eine Monotherapie, mit der die Ersteinstellung eines zu hohen Blutdrucks erfolgen sollte, unzureichend wirkt. Eine fixe Kombination ist nicht zur Dosiseinstellung geeignet, sondern zum Ersatz der Einzelkomponenten, wenn die Erhaltungsdosen denen der fixen Kombination entsprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hinweis:

Grundsätzlich sollte die Behandlung des Bluthochdrucks mit niedrigen Dosen eines Einzelwirkstoffes einschleichend begonnen werden. Die fixe Kombination Isoptin RR plus aus 240 mg verzögert freisetzendem Verapamilhydrochlorid und 12,5 mg schnell freisetzendem Hydrochlorothiazid sollte erst nach vorangegangener Therapie mit der freien Kombination aus Verapamilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid angewendet werden, falls die Erhaltungsdosen der Einzelwirkstoffe denen der fixen Kombination entsprechen und damit eine Normalisierung des Blutdrucks bewirkt werden konnte. Bei der Umstellung von der freien auf die fixe Kombination ist mit einer geringen Wirkungsverstärkung (Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung) zu rechnen. Falls der Blutdruck auf die Kombination unzureichend anspricht, darf die Dosierung von Isoptin RR plus nicht erhöht werden. In diesem Fall ist die Therapie zunächst mit den Einzelkomponenten in einem individuell geeigneten Dosisverhältnis fortzusetzen.

Die empfohlene Dosierung beträgt für Patienten, für die eine Kombinationsbehand-

lung angezeigt ist, 1-mal täglich 1 Hartkapsel, retardiert, Isoptin RR plus (entsprechend 240 mg Verapamilhydrochlorid und 12,5 mg Hydrochlorothiazid). Die Tagesdosis von 1 Hartkapsel, retardiert, Isoptin RR plus sollte nicht überschritten werden.

Für Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist Isoptin RR plus nicht geeignet.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Isoptin RR plus, Hartkapseln, retardiert, sind regelmäßig zu oder nach einer Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit (siehe auch Abschnitt 4.5) einzunehmen.

Die Dauer der Anwendung ist nicht begrenzt.

Nach einer längeren Behandlung sollte es grundsätzlich nicht plötzlich, sondern ausgleichend abgesetzt werden.

Kinder

Für Kinder ist Isoptin RR plus nicht geeignet; es liegen keine ausreichenden Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung bei Kindern vor (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Isoptin RR plus darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Thiazide oder Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 sonstigen Bestandteile
- Herz-Kreislauf-Schock
- ausgeprägten Reizleitungsstörungen (wie z. B. SA- bzw. AV-Block II. und III. Grades); außer bei Patienten mit Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom; außer bei Patienten mit Herzschrittmacher)
- Herzinsuffizienz mit einer reduzierten Auswurfraction von weniger als 35 % und/oder einem Verschlussdruck von mehr als 20 mmHg (sofern nicht Folge einer supraventrikulären Tachykardie, die auf Verapamil anspricht)
- Vorhofflimmern/-flattern und gleichzeitigem Vorliegen akzessorischer Leitungsbahnen (z. B. WPW- oder Lown-Ganong-Levine-Syndrom). Bei diesen Patienten besteht bei Verapamilgabe ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kammer-tachykardie, einschließlich Kammerflimmern
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- akuter Glomerulonephritis
- Koma und Präkoma hepaticum
- Hypokaliämie
- Hyponatriämie
- Hypovolämie oder Dehydratation
- Hyperkalzämie
- Gicht
- gleichzeitiger Gabe von Ivabradin (siehe auch Abschnitt 4.5)

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Akuter Myokardinfarkt

Bei akutem Myokardinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz) ist dieses Arzneimittel nur mit Vorsicht anzuwenden.

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

Verapamil beeinflusst den AV- und den Sinus-Knoten und verzögert die AV-Überleitung. Es ist mit Vorsicht anzuwenden, da ein AV-Block II. oder III. Grades (Kontraindikation) oder ein unifasziulärer, bifasziulärer oder trifasziulärer Schenkelblock das Absetzen von Verapamil und, falls erforderlich, das Einleiten einer geeigneten Therapie notwendig macht.

Verapamil beeinflusst den AV- und den Sinus-Knoten und kann in seltenen Fällen einen AV-Block II. oder III. Grades, Bradykardie oder, im Extremfall, eine Asystolie hervorrufen. Dies geschieht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom), welches häufiger bei älteren Patienten auftritt.

Bei Patienten, die nicht an einem Sinusknotensyndrom leiden, ist eine Asystolie normalerweise von kurzer Dauer (ein paar Sekunden oder weniger), mit einer spontanen Rückkehr zu einem AV-Knoten- oder normalen Sinusrhythmus. Sofern dies nicht umgehend eintritt, sollte unverzüglich mit einer geeigneten Therapie begonnen werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Antiarrhythmika, Betablocker und Inhalationsanästhetika

Antiarrhythmika (z. B. Flecainid, Disopyramid), Betarezeptorenblocker (z. B. Metoprolol, Propranolol) und Inhalationsanästhetika können bei gleichzeitiger Einnahme von Verapamil gegenseitig die kardiovaskulären Wirkungen (höhergradige AV-Blockierung, höhergradige Senkung der Herzfrequenz, Auftreten einer Herzinsuffizienz, verstärkte Blutdrucksenkung) verstärken (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei einem Patienten, der gleichzeitig Augentropfen mit Timolol (einem Betablocker) erhielt und Verapamil einnahm, wurde eine asymptotische Bradykardie (36 Schläge/Minute) mit einem wandernden atrialen Schrittmacher beobachtet.

Digoxin

Bei gleichzeitiger Anwendung ist die Digoxin-Dosis zu verringern (siehe auch Abschnitt 4.5).

Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz-Patienten mit einer Auswurfraction größer als 35 % sollten vor Beginn der Behandlung kompensiert und währenddessen adäquat therapiert werden.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren („Statine“)

Siehe Abschnitt 4.5.

Erkrankungen mit beeinträchtigter neuromuskulärer Transmission

Isoptin RR plus sollte bei Vorliegen von Erkrankungen mit beeinträchtigter neuromuskulärer Übertragung (*Myasthenia gravis*, Lambert-Eaton-Syndrom, fortgeschrittene Duchenne-Muskeldystrophie) mit Vorsicht angewendet werden.

Hypotonie

Bei Hypotonie (weniger als 90 mmHg systolisch) ist eine besonders sorgfältige Überwachung erforderlich.

Weitere Hinweise

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen
- koronarer Herzkrankheit
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers)
- Niereninsuffizienz bei einem Serumkreatinin von 1,1–1,8 mg/100 ml bzw. leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance (30–60 ml/min; siehe Abschnitt 4.3).

Für Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist dieses Arzneimittel nicht geeignet. Aufgrund des Wirkstoffes Hydrochlorothiazid ist es bei Niereninsuffizienz (Glomerulumfiltrat unter 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml) unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

Verapamil kann nicht mittels Hämodialyse entfernt werden.

Bei chronischem Diuretika-Abusus kann ein Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Ödemen auftreten. Die Ödeme sind Ausdruck eines Anstiegs des Renins mit der Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus.

Während einer Langzeittherapie mit Isoptin RR plus sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Calciumionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Behandlung sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen erhöhter Kaliumverluste kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (z. B. Bananen, Gemüse, Nüsse).

Unter der Behandlung besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Enalapril) zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls bis zum Schock sowie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die selten zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Eine Diuretikabehandlung sollte daher 2 bis 3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Bei Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus sollten regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers erfolgen.

Der durch verstärkte Urinausscheidung hervorgerufene Gewichtsverlust sollte unabhängig vom Ausmaß der Urinausscheidung 1 kg/Tag nicht überschreiten.

Kinder

Über die Sicherheit der Anwendung von diesem Arzneimittel bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Sie sind daher von der Behandlung auszuschließen.

Die Anwendung von Isoptin RR plus kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Seine Anwendung als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Isoptin RR plus Hartkapseln, retardiert, enthalten Sucrose (Zucker). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Isoptin RR plus nicht einnehmen.

Besondere Hinweise:

Die Therapie sollte abgebrochen werden, sobald eine der oben genannten Gegenanzeigen bzw. eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- therapieresistente Entgleisung des Elektrolythaushalts
- orthostatische Regulationsstörungen
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden
- zentralnervöse Störungen
- Pankreatitis
- Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- akute Cholezystitis
- Auftreten einer Vaskulitis
- Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit
- Serumkreatininkonzentrationen über 1,8 mg/100 ml bzw. Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende, auf den Wirkstoff **Verapamilhydrochlorid** in Isoptin RR plus zurückzuführende Wechselwirkungen müssen beachtet werden:

In vitro Studien haben gezeigt, dass Verapamil durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C18 metabolisiert wird. Verapamil hemmt CYP3A4 und P-Glycoprotein (P-gp).

Für Inhibitoren von CYP3A4, die erhöhte Plasmaspiegel von Verapamilhydrochlorid verursachen, wurden klinisch signifikante Interaktionen gemeldet; Induktoren von CYP3A4 hingegen haben die Plasmaspiegel von Verapamilhydrochlorid gesenkt. Patienten sollten daher hinsichtlich Wechselwirkungen beobachtet werden.

Die Tabelle auf Seite 3 enthält einige mögliche pharmakokinetische Interaktionen.

Weitere Wechselwirkungen von **Verapamil** und zusätzliche Informationen

Antivirale Arzneimittel gegen HIV:

Aufgrund des hemmenden Potentials einiger antiviraler HIV-Arzneimittel, wie etwa Ritonavir, können sich die Plasmakonzentrationen von Verapamil erhöhen. Sie sollten daher mit Vorsicht angewendet, und die Dosis von Verapamil sollte ggf. gesenkt werden.

Ebenso kann Verapamil durch eine Beeinflussung des Abbaus zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels dieser Arzneimittel führen.

Lithium:

Bei gleichzeitiger Therapie mit Lithium wurde eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber den Lithium-Effekten (Neurotoxizität) gemeldet; die Lithiumspiegel waren dabei unverändert oder stiegen an.

Die Gabe von Verapamil hat jedoch auch zur Senkung der Lithiumspiegel im Serum von Patienten, die dauerhaft oral mit Lithium behandelt wurden, geführt. Patienten, die beide Wirkstoffe erhalten, sollten daher engmaschig beobachtet werden.

Muskelrelaxantien:

Sowohl klinische wie auch tierexperimentelle Daten zeigen, dass Verapamil möglicherweise die Wirkungen von Muskelrelaxantien verstärken kann (Curare-Typ sowie depolarisierende). Es kann daher erforderlich werden, die Verapamildosis und/oder die Dosis des Muskelrelaxans zu verringern, wenn beide zusammen verabreicht werden.

Acetylsalicylsäure:

Verstärkte Blutungsneigung.

Dabigatran:

Wenn orales Verapamil zusammen mit Dabigatranetexilat (150 mg), einem Substrat von P-gp, verabreicht wurde, waren C_{max} und die AUC von Dabigatran erhöht, wobei aber der Umfang dieser Veränderungen vom Zeitabstand der Verabreichungen und der Formulierung des Verapamils abhing.

Die gleichzeitige Gabe von Verapamil 240 mg Retardtabletten und Dabigatranetexilat führte zu einer erhöhten Dabigatran-Exposition (Anstieg von C_{max} um ca. 90 % und die AUC um ca. 70 %).

Eine engmaschige klinische Überwachung wird empfohlen, wenn Verapamil mit Dabigatranetexilat kombiniert wird, insbesondere beim Auftreten von Blutungen, vor allem bei Patienten mit einer milden bis mäßigen Niereninsuffizienz.

Ethanol (Alkohol):

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

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine):

Bei Patienten, die Verapamil einnehmen, sollte die Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (z. B. Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin) mit der geringsten möglichen Dosis begonnen und hochtitriert werden. Wird eine Behandlung mit Verapamil zu einer bestehenden Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (z. B. Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin) hinzugefügt, sollte an eine Reduktion

Mögliche Interaktionen		
Begleitmedikation	Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation	Bemerkung
Alphablocker		
Prazosin	c_{\max} von Prazosin \uparrow (~ 40 %), kein Effekt auf die Halbwertszeit	additiver blutdrucksenkender Effekt
Terazosin	\uparrow der AUC (~ 24 %) und (25 %) von Terazosin	
Antiarrhythmika		
Flecainid	minimaler Effekt auf Plasmaclearance von Flecainid (< ~ 10 %); kein Effekt auf die Plasmaclearance von Verapamil	Weitere Informationen (siehe unter Abschnitt 4.4 – Antiarrhythmika, Betarezeptorenblocker und Inhalationsanästhetika)
Chinidin	Clearance von oralem Chinidin \downarrow (~ 35 %)	Hypotonie. Bei Patienten mit einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie kann ein Lungenödem auftreten.
Amiodaron	Erhöhung des Amiodaron-Plasmaspiegels	
Antiasthmatika		
Theophyllin	orale und systemische Clearance \downarrow um ~ 20 %	Die Reduktion der Clearance war bei Rauchern weniger stark ausgeprägt (~ 11 %)
Antikonvulsiva/Antiepileptika		
Carbamazepin	AUC von Carbamazepin \uparrow (~ 46 %) bei Patienten mit refraktörischer partieller Epilepsie	Erhöhte Carbamazepinspiegel. Dies kann Carbamazepin-Nebenwirkungen wie Diplopie, Kopfschmerzen, Ataxie oder Schwindel/Benommenheit auslösen.
	Senkung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Phenytoin	Verapamil-Plasmakonzentrationen \downarrow	
Antidepressiva		
Imipramin	AUC von Imipramin \uparrow (~ 15 %)	Keine Auswirkung auf die Spiegel des aktiven Metaboliten Desipramin.
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Antidiabetika		
Glibenclamid	c_{\max} (~ 28 %) und AUC von Glibenclamid \uparrow (~ 26 %)	
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Mittel gegen Gicht		
Colchicin	\uparrow von AUC (~ 2,0-fach) und c_{\max} (~ 1,3-fach) von Colchicin	Reduktion der Colchicin-Dosis (Die gleichzeitige Einnahme von Colchicin mit Verapamilhydrochlorid wird nicht empfohlen).
Antiinfektiva		
Clarithromycin	Möglicherweise \uparrow der Verapamil-Spiegel	
Erythromycin	Möglicherweise \uparrow der Verapamil-Spiegel	
Rifampicin	Bei oraler Gabe von Verapamil \downarrow der AUC (~ 97 %), c_{\max} (~ 94 %) und oralen Bioverfügbarkeit (~ 92 %) von Verapamil	Blutdrucksenkender Effekt möglicherweise verringert.
	Keine Änderung der PK bei intravenöser Gabe von Verapamil	
Telithromycin	Möglicherweise \uparrow der Verapamil-Spiegel	
Antineoplastika		
Doxorubicin	Bei oraler Gabe von Verapamil \uparrow der AUC (104 %) und c_{\max} (61 %) von Doxorubicin	Bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom.
	Keine signifikanten Änderungen der PK von Doxorubicin bei intravenöser Anwendung von Verapamil	Bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren.
Azol-Fungistatika		
Clotrimazol	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Ketoconazol	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Itraconazol	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Barbiturate		
Phenobarbital	Clearance von oralem Verapamil \uparrow (~ 5-fach)	

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Mögliche Interaktionen		
Begleitmedikation	Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation	Bemerkung
Benzodiazepine und andere Anxiolytika		
Buspiron	AUC und c _{max} von Buspiron ↑ (~ 3,4-fach)	
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Midazolam	AUC (~ 3-fach) und c _{max} (~ 2-fach) von Midazolam ↑	
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Betablocker		
Metoprolol	Bei Patienten mit Angina pectoris ↑ der AUC (~ 32,5 %) und c _{max} (~ 41 %) von Metoprolol	Siehe Abschnitt 4.4.
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Propranolol	Bei Patienten mit Angina pectoris ↑ der AUC (~ 65 %) und c _{max} (~ 94 %) von Propranolol	
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Herzglykoside		
Digitoxin	↓ der Gesamtclearance von Digitoxin (~ 27 %) sowie der extrarenalen Clearance (~ 29 %)	Reduzieren der Digoxin-Dosis siehe auch Abschnitt 4.4.
Digoxin	Bei Gesunden: c _{max} von Digoxin ↑ (~ 44 %), c _{12 h} von Digoxin ↑ (~ 53 %), c _{SS} von Digoxin ↑ (~ 44 %) und AUC von Digoxin ↑ (~ 50 %)	
H2-Rezeptor-Antagonisten		
Cimetidin	AUC von R- (~ 25 %) und S-Verapamil (~ 40 %) mit korrespondierender ↓ der Clearance von R- und S-Verapamil	Cimetidin reduziert die Verapamil-Clearance nach intravenöser Gabe von Verapamil.
Immunologika/Immunsuppressiva		
Ciclosporin	AUC, c _{SS} , c _{max} von Ciclosporin ↑ (~ 45 %)	
Everolimus	Everolimus-AUC ↑ (~ 3,5-fach), c _{max} ↑ (~ 2,3-fach), Verapamil: c _{trough} ↑ (~ 2,3-fach)	Möglicherweise Konzentrationsbestimmung und Dosisanpassung von Everolimus erforderlich.
Sirolimus	Sirolimus-AUC ↑ (~ 2,2-fach); S-Verapamil-AUC ↑ (~ 1,5-fach)	Möglicherweise Konzentrationsbestimmung und Dosisanpassung von Sirolimus erforderlich.
Tacrolimus	Tacrolimus-Spiegel möglicherweise ↑	
Lipidsenker/HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren		
Atorvastatin	Möglicher ↑ der Atorvastatin-Spiegel AUC von Verapamil ↑ (~ 43 %)	Weitere Informationen siehe unten.
Lovastatin	Möglicher ↑ der Lovastatin-Spiegel AUC (~ 63 %) und c _{max} (~ 32 %) von Verapamil ↑	
Simvastatin	AUC (~ 2,6-fach) und c _{max} (~ 4,6-fach) von Simvastatin ↑	
Serotoninrezeptor-Agonisten		
Almotriptan	AUC (~ 20 %) und c _{max} (~ 24 %) von Almotriptan ↑	
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Urikosurika		
Sulfinpyrazon	Orale Clearance von Verapamil ↑ (~ 3-fach), Bioverfügbarkeit ↓ (~ 60 %)	Blutdrucksenkende Wirkung möglicherweise reduziert.
	Keine Änderung der PK bei intravenöser Anwendung von Verapamil	
Andere kardiale Behandlungsmittel		
Ivabradin	Die gleichzeitige Anwendung mit Ivabradin ist aufgrund der zusätzlichen Herzfrequenz senkenden Wirkung von Verapamil zu Ivabradin kontraindiziert.	Siehe Abschnitt 4.3
Andere		
Grapefruitsaft	↑ der AUC von R- (~ 49 %) bzw. S-Verapamil (~ 37 %) ↑ der c _{max} von R- (~ 75 %) bzw. S-Verapamil (~ 51 %)	Eliminationshalbwertszeit und renale Clearance nicht betroffen. Während der Anwendung von Isoptin sollten grapefruit-haltige Speisen und Getränke gemieden werden.
Johanniskraut	↓ der AUC von R- (~ 78 %) bzw. S-Verapamil (~ 80 %) mit korrespondierender Senkung der c _{max}	

der Statin-Dosis gedacht werden, wobei gegen die Serum-Cholesterin-Konzentration zurück zu titrieren ist.

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).

Fluvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin werden nicht über das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 metabolisiert. Eine Wechselwirkung mit Verapamil ist weniger wahrscheinlich.

Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren:

Verstärkung des antihypertensiven Effekts mit dem Risiko eines übermäßigen Blutdruckabfalls.

Antiarrhythmika (z.B. Flecainid, Disopyramid), Betarezeptorenblocker (z.B. Metoprolol, Propranolol), 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 intravenösen Verapamil nicht erfolgen (Ausnahme Intensivmedizin; siehe auch Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung intravenösen Verapamils und antiadrenerger Wirkstoffe kann zu einer übermäßigen Blutdrucksenkung führen. Insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wie z.B. schwerer Kardiomyopathie, kongestiver Herzinsuffizienz oder kürzlich erlittenem Herzinfarkt stieg bei gleichzeitiger Verabreichung intravenöser Betablocker oder Disopyramid zusammen mit intravenösem Verapamil das Risiko für diese Nebenwirkungen an, da beide Substanzklassen die Myokardkontraktilität und AV-Überleitung unterdrücken (siehe auch Abschnitt 4.8).

Folgende, auf den Wirkstoff **Hydrochlorothiazid** in Isoptin RR plus zurückzuführende Wechselwirkungen müssen beachtet werden:

Andere Diuretika, andere blutdrucksenkende Arzneimittel (z.B. Betarezeptorenblocker), Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren, Alkohol:

Die blutdrucksenkende Wirkung dieses Arzneimittels kann durch die oben genannten Substanzen verstärkt werden.

ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril):

Bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls bis zum Schock sowie das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die selten zu akutem Nierenversagen führen kann. Eine Diuretikabehandlung sollte daher 2 bis 3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abgesetzt werden, um die Mög-

lichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin, Acetylsalicylsäure), Salicylate, Phenytoin:

Nichtsteroidale Antiphlogistika, Salicylate sowie Phenytoin können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Isoptin RR plus vermindern. Bei der gleichzeitigen Therapie mit hochdosierten Salicylaten kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem durch dieses Arzneimittel verstärkt werden.

Bei Patienten, die unter der Therapie eine Hypovolämie oder Dehydratation entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.

Betarezeptorenblocker:

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von Betarezeptorenblockern.

Insulin, orale Antidiabetika, harnsäure-senkende Arzneimittel, gefäßverengende Arzneimittel (z.B. Epinephrin, Norepinephrin):

Die Wirkung dieser Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Anwendung abgeschwächt werden.

Herzwirksame Glykoside:

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter der Therapie mit Isoptin RR plus entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber herzwirksamen Glykosiden erhöht ist. Dadurch können Wirkungen und Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside entsprechend verstärkt werden.

Arzneimittel, die ein Syndrom des verlängerten QT-Intervalls verursachen können (z.B. Terfenadin, einige Antiarrhythmika der Klassen I und III):

Es besteht ein erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen (Kammerarrhythmien inklusive Torsades de pointes) bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel beim Vorliegen von Elektrolytstörungen.

Kaliuretische Diuretika (z.B. Furosemid), Glukokortikoide, ACTH, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate, Amphotericin B oder Laxanzien:

Die gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat):

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika ist mit verstärkter Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.

Lithium:

Die gleichzeitige Gabe von Lithium führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithiumsalzen behandelt werden, den Lithiumspiegel sorgfältig zu überwachen.

Diuretika:

Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Diuretika kann es zu verstärkter Diurese und verstärktem Blutdruckabfall kommen.

Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ:

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ kann durch Isoptin RR plus verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass es vor der Anwendung peripherer curareartiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit diesem Arzneimittel informiert werden.

Colestyramin, Colestipol:

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin oder Colestipol (zur Cholesterinsenkung) vermindert die Resorption des Hydrochlorothiazids.

Methyldopa:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyldopa sind in Einzelfällen Hämolyysen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

Allopurinol:

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Allopurinol besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol.

Amantadin:

Eine gleichzeitige Therapie mit Amantadin kann das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen des Amantadins erhöhen.

Kalziumsalze:

Die gleichzeitige Gabe von Kalziumsalzen kann über eine verminderte Kalziumausscheidung zu erhöhten Kalziumspiegeln im Serum führen. Daher wird empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig mit Kalziumsalzen behandelt werden, den Kalziumspiegel sorgfältig zu überwachen und gegebenenfalls die Dosierung anzupassen.

Vitamin-D-Ergänzungspräparate:

Die gleichzeitige Gabe von Vitamin-D-Ergänzungspräparaten kann über eine verminderte Kalziumausscheidung zu erhöhten Kalziumspiegeln im Serum führen.

Ciclosporin:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Ciclosporin besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperurikämie und Gicht-ähnlicher Symptome.

Carbamazepin:

Bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin kann der Natriumspiegel im Serum ansteigen. Daher wird empfohlen, den Serum-Natriumspiegel regelmäßig zu kontrollieren.

Chinidin:

Die gleichzeitige Einnahme von Chinidin führt zu einer Verminderung der Chinidinausscheidung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während

des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Verapamil ist plazentagängig. Die Plasmakonzentration im Nabelvenenblut beträgt 20–92 % der Plasmakonzentration des mütterlichen Blutes. Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Verapamil während der Schwangerschaft vor. Daten über eine begrenzte Anzahl von oral behandelten Schwangeren lassen jedoch nicht auf teratogene Wirkungen schließen. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Daher soll Verapamil im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Eine Einnahme im dritten Trimenon der Schwangerschaft darf nur bei zwingender Indikation, unter Berücksichtigung des Risikos für Mutter und Kind, erfolgen.

Stillzeit

Der in Isoptin RR plus enthaltene Wirkstoff Verapamilhydrochlorid geht in die Muttermilch über (Milchkonzentration ca. 23 % der mütterlichen Plasmakonzentration). Begrenzte Humandaten nach oraler Einnahme haben gezeigt, dass der Säugling nur eine geringe Wirkstoffmenge aufnimmt (0,1 bis 1 % der mütterlichen Dosis) und daher die Einnahme von Verapamil mit dem Stillen möglicherweise vereinbar ist. Wegen der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen beim Säugling sollte Verapamil während der Stillzeit jedoch nur dann verwendet werden, wenn dies für das Wohlergehen der Mutter unbedingt notwendig ist. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass es in Einzelfällen Hyperprolaktinämie und Galaktorrhoe verursachen kann.

Der Wirkstoff Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit 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. Verapamil kann möglicherweise den Blutspiegel von Alkohol erhöhen und seine Elimination verlangsamen, wodurch die Alkohol-Effekte verstärkt werden können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Meldungen der nachfolgend genannten Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien, Erfahrungen nach Markteinführung oder klinischen Studien der Phase IV; sie werden nach Systemorganklasse sortiert.

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

Selten: kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Auf den Wirkstoff **Verapamilhydrochlorid** in Isoptin RR plus zurückzuführende Nebenwirkungen:

Die für Verapamil am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Schwindel- bzw. Benommenheitsgefühl, gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Verstopfung, abdominale Beschwerden), außerdem Bradykardie, Tachykardie, Palpitationen, Hypotonie, Flush, periphere Ödeme sowie Müdigkeit.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Verapamil und aus Beobachtungen nach Markteinführung

Siehe Tabelle auf Seite 7

Hinweis

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

Bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wie z.B. schwerer Kardiomyopathie, kongestiver Herzinsuffizienz oder kürzlich erlittenem Herzinfarkt stieg bei gleichzeitiger Verabreichung intravenöser Beta-blocker oder Disopyramid zusammen mit intravenösem Verapamil das Risiko schwerwiegende Nebenwirkungen an, da beide Substanzklassen eine kardiodepressive Wirkung haben (siehe auch Abschnitt 4.5).

Auf den Wirkstoff **Hydrochlorothiazid** in Isoptin RR plus zurückzuführende Nebenwirkungen:

Siehe Tabelle auf Seite 8

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Auf den Wirkstoff **Verapamilhydrochlorid** in Isoptin RR plus zurückzuführende Symptome:

Die Intoxikationssymptome nach Vergiftungen mit Verapamil 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 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, Hyperglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Hypoxie, kardiogener Schock mit Lungenödem, Beeinträchtigung der Nierenfunktion und Konvulsionen. Über Todesfälle wurde gelegentlich berichtet.

Auf den Wirkstoff **Hydrochlorothiazid** in Isoptin RR plus zurückzuführende Symptome:

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie) abhängig.

Eine Überdosierung kann bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten zu Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z.B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen führen. Infolge Hypovolämie und Dehydratation kann es zur Hämokonzentration mit Thromboseneigung, zu Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma oder zu einem akuten Nierenversagen kommen. Bei raschen Wasser- und Elektrolytverlusten können delirante Zustandsbilder auftreten.

Selten tritt ein anaphylaktischer Schock (Symptome: u.a. Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, starker Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma) ein.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus, Obstipation und zu Herzrhythmusstörungen kommen.

MedDRA-Systemorganklasse	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel- bzw. Benommenheitsgefühl, Kopfschmerzen, Neuropathie		Parästhesie, Tremor		Extrapyramidale Symptome, Paralyse (Tetraparese) ¹ , Krämpfe
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderung der Glukosetoleranz			Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Nervosität		Somnolenz		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		Vertigo
Herzerkrankungen	Bradykardie, Entstehung einer Herzinsuffizienz bzw. Verschlimmerung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, übermäßiger Blutdruckabfall und/oder orthostatische Regulationsstörungen	Palpitationen, Tachykardie			AV-Block (I., II., III. Grades), Herzinsuffizienz, Sinusstillstand, Sinusbradykardie, Asystolie
Gefäßerkrankungen	Flush, Hypotonie				
Erkrankungen der Atemwege , des Brustraums und Mediastinums					Bronchospasmus, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Verstopfung, Übelkeit	Abdominale Schmerzen	Erbrechen		Abdominale Beschwerden, Gingivahyperplasie, Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen		Wahrscheinlich allergisch bedingte Hepatitis mit reversibler Erhöhung der leberspezifischen Enzyme			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythromelalgie		Hyperhidrose	Photodermatitis	Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Alopezie, Juckreiz, Pruritus, Purpura, makulopapulöse Exantheme, Urtikaria
Skelettmuskulatur- , Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Verschlimmerung einer <i>Myasthenia gravis</i> , eines Lambert-Eaton-Syndroms und einer fortgeschrittenen Duchenne-Muskeldystrophie	Arthralgie, Muskelschwäche, Myalgie
Erkrankungen der Niere und Harnwege					Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Erektile Dysfunktion, Galaktorrhoe, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Müdigkeit			
Untersuchungen					Prolaktinwerte im Blut erhöht

¹ Es gab einen einzelnen Postmarketing-Bericht über Paralyse (Tetraparese) in Verbindung mit der gemeinsamen Anwendung von Verapamil und Colchicin. Dies könnte dadurch verursacht worden sein, dass Colchicin infolge der Hemmung von CYP3A4 und P-gp durch Verapamil die Blut-Hirn-Schranke passiert hat (siehe auch Abschnitt 4.5).

MedDRA-Systemorganklasse	sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie	Leukopenie		hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose ¹ , immunhämolytische Anämie ²	
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen ³	anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen (z. B. mit Schock) ⁴		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypochlorämie, Hyperkalzämie ⁵	Hyperurikämie ⁶ , Hyperglykämie und Glukosurie ⁷ , Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyzeride)	reversibler Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff im Serum)			
Psychiatrische Erkrankungen				Depressionen, Schlaflosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems				Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien		
Augenerkrankungen			Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen, Xanthopsie), Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit (Vorsicht beim Tragen von Kontaktlinsen), eine bestehende Kurzsichtigkeit kann sich verschlechtern			
Herzerkrankungen		Palpitationen (Herzklopfen)	orthostatische Regulationsstörungen oder Blutdruckabfall ⁸	Herzrhythmusstörungen		
Gefäßerkrankungen			Vaskulitis (in Einzelfällen nekrotisierende Vaskulitis)			
Erkrankungen der Atemwege , des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, akute interstitielle Pneumonie		plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik ⁹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Appetitlosigkeit, Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum)				
Leber- und Gallenerkrankungen			Hyperamylasämie, Pankreatitis	Ikterus		akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse	sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			allergische Haut- und Schleimhautreaktionen (z. B. Pruritus, Erythem, Hautausschlag (photoallergisches Exanthem), Purpura, Urtikaria)		toxische epidermale Nekrolyse ¹⁰	
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Glukosurie	reversible Erhöhung der Serumkonzentrationen der harnpflichtigen stickstoffhaltigen Substanzen Kreatinin und Harnstoff	interstitielle Nephritis			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Potenzstörungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Arzneimittelfieber			

¹ Hinweise auf Agranulozytose können Fieber mit Schüttelfrost, Schleimhautveränderungen und Halsschmerzen sein.

² Wurde infolge der Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Einnahme von Methyldopa beobachtet.

³ Diese können als Haut- und Schleimhautreaktionen (siehe Nebenwirkungen bei „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“) auftreten, selten als interstitielle Nephritis, cholestatischer Ikterus, Vaskulitis, Blutbildveränderungen (siehe Nebenwirkungen „Blut und Lymphsystem“) oder Arzneimittelfieber.

⁴ Erste Anzeichen für einen Schock sind u. a. Hautreaktionen wie Flush oder Urtikaria, Unruhe, Kopfschmerz, Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose, allergische Reaktionen.

⁵ Sehr häufig kommt es – insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion – als Folge der vermehrten Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung zu den genannten Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt.

Bei hoher Dosierung kann es infolge übermäßiger Diurese zu Flüssigkeits- und Natriumverlusten (Hypovolämie und Hyponatriämie) kommen. Dies kann sich in Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit und Durst, Erbrechen, Kopfschmerzen bzw. Kopfdruck, Schwäche, Schwindel, Schläfrigkeit, Sehstörungen, Apathie, Verwirrheitszuständen, Nervosität, Muskelschmerzen oder Muskelkrämpfen (z. B. Wadenkrämpfen), Herzklopfen, Hypotonie, orthostatischen Regulationsstörungen und Synkopen äußern. Daher ist es wichtig, unerwünschte Flüssigkeitsverluste (z. B. bei Erbrechen, Durchfall, starkem Schwitzen) auszugleichen.

Bei exzessiver Diurese kann es infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration und in seltenen Fällen zu Konvulsionen, Benommenheit, Verwirrheitszuständen, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen kommen. Als Folge der Hämokonzentration kann es – insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen oder bei älteren Patienten – zu Thrombosen und Embolien kommen.

Insbesondere bei gleichzeitig verminderter Kaliumzufuhr und/oder erhöhten extrarenalen Kaliumverlusten (z. B. bei Erbrechen oder chronischem Durchfall) kann als Folge erhöhter renaler Kaliumverluste eine Hypokaliämie auftreten, die sich in folgenden Symptomen äußern kann:

- neurologische Symptomatik: Müdigkeit, Schläfrigkeit, Apathie
- neuromuskuläre Symptomatik: Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen
- intestinale Symptomatik: Übelkeit, Erbrechen, Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation, Meteorismus
- renale Symptomatik: Polyurie, Polydipsie
- kardiale Symptomatik: Herzrhythmusstörungen, Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen am Herzen

Schwere Kaliumverluste können zu einem Subileus bis hin zum paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum Koma führen.

EKG-Veränderungen (Bradykardie oder andere Herzrhythmusstörungen) und gesteigerte Glykosidempfindlichkeit können auftreten.

Hypermagnesiurien sind häufig und äußern sich nur gelegentlich als Hypomagnesiämien, weil Magnesium aus dem Knochen mobilisiert wird.

Daher sind regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium, Magnesium) angezeigt. Bei Behandlungsbeginn und längerer Anwendung von Isoptin RR plus muss insbesondere der Serum-Kaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um das Auftreten zu niedriger Kaliumspiegel im Blut zu verhindern.

Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln bzw. eine bereits bestehende Alkalose verschlechtern.

⁶ Dies kann bei prädisponierten Patienten zu Gichtanfällen führen.

⁷ Hyperglykämie und Glukosurie sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes mellitus bzw. bei Patienten mit Kaliummangel. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus kann es zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage kommen. Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten.

Daher sollten während der Therapie mit diesem Arzneimittel neben den Serumelektrolyten auch die Konzentrationen der harnpflichtigen Substanzen (Serum-Kreatinin, Harnstoff), die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride) sowie der Blutzucker und die Harnsäure regelmäßig kontrolliert werden.

⁸ Insbesondere bei Patienten mit Hypovolämie und Dehydratation (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder unter hochdosierter Diuretika-therapie).

⁹ Eine allergische Reaktion gegenüber Hydrochlorothiazid wird angenommen.

¹⁰ In Einzelfällen können ein kutaner Lupus erythematodes, kutane Lupus-erythematodes-artige Reaktionen oder die Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes auftreten.

Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokaliämischen Koma führen. Bei gleichzeitiger Digitalisgabe können Arrhythmien durch eine eventuelle Hypokaliämie verstärkt werden.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Den Wirkstoff **Verapamilhydrochlorid** in Isoptin RR plus betreffend:

Therapeutisch stehen die Giftelelimination 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 Verapamil 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 Verapamil nicht sinnvoll, eine Hämofiltration und evtl. eine Plasmapherese (hohe Plasmaeiweißbindung der Calciumantagonisten) werden jedoch empfohlen.

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

Spezifische Maßnahmen

Beseitigung von kardiodepressorischen Effekten, 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. Eine Asystolie sollte mit den üblichen Methoden behandelt werden, einschließlich betaadrenerger Stimulation (Isoprenalin).

Als spezifisches Antidot gilt Calcium, z. B. 10–20 ml einer 10%igen Calciumgluconatlösung intravenös (2,25–4,5 mmol), erforderlichenfalls wiederholt oder als Dauertropf-infusion (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-Calcium-Spiegel sollte hochnormal bis leicht erhöht gehalten werden. In der Frühphase wird aufgrund der arteriellen Vasodilatation zusätzlich Flüssigkeit substituiert (Ringer- oder Natriumchloridlösung).

Den Wirkstoff **Hydrochlorothiazid** in Isoptin RR plus betreffend:

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme zu vermindern.

Neben der Überwachung der vitalen Parameter unter intensivmedizinischen Bedingungen müssen wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflchtigen Substanzen durchgeführt werden und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Ein spezifisches Antidot gegen Hydrochlorothiazid ist nicht bekannt.

Therapeutische Maßnahmen

- bei Hypovolämie und Hyponatriämie: Natrium- und Volumensubstitution
- bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution
- bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, falls nötig Schocktherapie

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegender Herzwirkung, Phenylalkylaminderivate, Kombination

ATC-Code: C08DA51 Verapamil, Kombinationen

Verapamilhydrochlorid

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Verapamil gehört zu der Gruppe der Calciumantagonisten. Diese Substanzen haben eine hemmende Wirkung auf den Calcium-Einstrom durch Muskelzellmembranen.

Es wirkt auch als Calciumantagonist an der glatten Muskulatur, insbesondere im Bereich der Gefäße und des Magen-Darm-Traktes. Der Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur äußert sich in einer Vasodilatation. Verapamil 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 es infolge der Vasodilatation eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes. Es kommt zu keiner reflektorischen Zunahme des Herzminutenvolumens. Dementsprechend sinkt der Blutdruck.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazinderivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch

das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert.

Es hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumresorption, wobei maximal etwa 15 % des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung.

Durch Hydrochlorothiazid nimmt auch die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kaliumionen). Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Bicarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird.

Durch Azidose oder Alkalose wird seine saluretische bzw. diuretische Wirkung nicht wesentlich beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert. Während einer Langzeittherapie wird die Calcium-Ausscheidung über die Nieren vermindert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Bei hypertensiven Patienten hat es einen blutdrucksenkenden Effekt, der Mechanismus ist bislang nicht ausreichend geklärt. Es wird ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung setzt innerhalb von 1 bis 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3 bis 6 Stunden und hält 6 bis 12 Stunden an, abhängig von der Dosis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verapamilhydrochlorid

Verapamil ist ein Racemat aus gleichen Anteilen des R- und des S-Enantiomers. Verapamil wird weitgehend verstoffwechselt. Norverapamil ist einer von 12 Metaboliten, die im Urin detektiert werden können; es hat 10 bis 20 % der pharmakologischen Aktivität von Verapamil und macht 6 % des ausgeschiedenen Wirkstoffes aus.

Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Norverapamil und Verapamil sind vergleichbar. Nach mehrmals täglicher Gabe wird der Steady State nach drei bis vier Tagen erreicht.

a) Resorption

Nach oraler Gabe werden mehr als 90 % des Verapamils schnell aus dem Dünndarm resorbiert. Die mittlere systemische Verfügbarkeit der unveränderten Substanz nach einer Einzelgabe von nicht retardiertem Verapamil beträgt 22 %, bei retardiertem Verapamil sind es etwa 32 %; der Grund ist ein ausgeprägter hepatischer First-pass-Effekt.

Die Bioverfügbarkeit bei wiederholter Gabe ist etwa zwei Mal höher. Nach Gabe von nicht retardiertem Verapamil werden die maximalen Plasmaspiegel nach ein bis zwei Stunden erreicht, nach Gabe von retardiertem Verapamil nach vier bis fünf Stunden. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Norverapamil werden nach einer Stunde (nicht retardiert) bzw. nach fünf Stunden (retardiert) erreicht.

Die Einnahme mit einer Mahlzeit hat keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von Verapamil.

b) Verteilung

Verapamil wird in den Körpergeweben weitgehend verteilt, das Verteilungsvolumen beträgt beim Gesunden 1,8 bis 6,8 l/kg. Es wird zu 90 % an Plasmaproteine gebunden.

c) Biotransformation

Verapamil wird extensiv verstoffwechselt. *In vitro* Studien zeigen, dass Verapamil durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C18 verstoffwechselt wird. Bei gesunden Männern wird oral aufgenommenes es weitgehend in der Leber metabolisiert; 12 Metabolite wurden identifiziert, die meisten allerdings nur in Spuren. Der größte Teil der Metabolite besteht aus verschiedenen N- und O-dealkylierten Abbauprodukten von Verapamil. Von diesen hat nur das Norverapamil eine nennenswerte pharmakologische Wirkung (etwa 20 % von derjenigen der Muttersubstanz); dies wurde in einer Studie an Hunden beobachtet.

d) Elimination

Nach intravenöser Infusion wird Verapamil schnell bi-exponentiell eliminiert, mit einer schnelleren frühen Distributionsphase (Halbwertszeit etwa vier Minuten) und einer langsameren terminalen Eliminationsphase (Halbwertszeit zwei bis fünf Stunden).

Nach oraler Gabe beträgt die Eliminationshalbwertszeit drei bis sieben Stunden.

Etwa 50 % der verabreichten Dosis wird innerhalb von 24 Stunden renal eliminiert, 70 % innerhalb von fünf Tagen. Bis zu 16 % werden mit den Faeces ausgeschieden. Etwa 3 bis 4 % des renal ausgeschiedenen Wirkstoffs wird in seiner unveränderten Form ausgeschieden. Die Gesamtclearance ist in etwa so groß wie der hepatische Blutfluss, etwa 1 l/h/kg (Spanne: 0,7 bis 1,3 l/h/kg).

Es gibt große interindividuelle Unterschiede in der Clearance.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sind nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik verfügbar. Nach intravenöser Gabe betrug die mittlere Halbwertszeit 9,17 Stunden, die durchschnittliche Clearance betrug 30 l/h, während sie bei einem 70 kg schweren Erwachsenen 70 l/h beträgt. Die Plasmakonzentrationen im Steady State nach oraler Gabe scheinen bei Kindern niedriger zu sein als bei Erwachsenen.

Ältere Patienten

Bei Patienten mit Bluthochdruck kann das Alter die pharmakokinetischen Effekte möglicherweise beeinflussen. Die Eliminationshalbwertszeit kann bei älteren Patienten verlängert sein. Die blutdrucksenkende Wirkung von Verapamil ist altersunabhängig.

Hydrochlorothiazid

a) Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid zu etwa 80 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit liegt bei etwa 70 %. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2 bis 5 Stunden gemessen.

b) Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 bis 1,1 l/kg.

c) Biotransformation

Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden zu mehr als 95 % unverändert renal ausgeschieden.

d) Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei normaler Nierenfunktion etwa 6–8 Stunden. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden.

Die renale Clearance zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit Restfiltraten (10 ml/min GFR) konnten nur noch 10 % der verabfolgten Dosis im Urin nachgewiesen werden.

Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik.

Untersuchungen der Kinetik bei Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke, und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Kombination Verapamilhydrochlorid/Hydrochlorothiazid wurden Untersuchungen zur akuten Toxizität an Ratten und Mäusen und zur subchronischen Toxizität an Ratten und Hunden vorgelegt. Eine Potenzierung der toxischen Effekte durch die Wirkstoffkombination im Vergleich zu den Einzelsubstanzen wurde nicht festgestellt.

Verapamilhydrochlorid

In vitro und *in vivo* Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf mutagene Wirkungen.

Eine Langzeitstudie an der Ratte ergab keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potenzial.

Embryotoxizitätsstudien an Kaninchen und Ratten haben bis zu Tagesdosen von 15 mg/kg bzw. 60 mg/kg keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben. Bei der Ratte traten jedoch im maternal-toxischen Bereich Embryoletalität und Wachstumsretardierungen (geringeres Gewicht der Nachkommen) auf.

Hydrochlorothiazid

Präklinische Daten auf der Basis von konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität zeigen keine weiteren Risiken für die Anwendung am Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Dibutylphthalat
- Eisenoxide und -hydroxide
- Ethylcellulose
- Gelatine
- Glyceroldioleat
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Hypromellose
- Maisstärke
- Natriumdodecylsulfat
- Poly(methacrylsäure-co-methylmethacrylat) (1 : 2)
- Sucrose
- Talkum
- Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit
20 Hartkapseln, retardiert
Originalpackung mit
50 Hartkapseln, retardiert
Originalpackung mit
100 Hartkapseln, retardiert

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Healthcare GmbH
Freundallee 9A
30173 Hannover
Telefon: 0511 / 6750-2400
Telefax: 0511 / 6750-3120
E-Mail: mylan.healthcare@mylan.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

13417.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
{01. August 1995}

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
{08. Dezember 2010}

10. STAND DER INFORMATION

03.2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt