

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml
Injektionslösung****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 5 mg Verapamilhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Ampulle enthält 17 mg Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Störungen der Herzschlagfolge bei:

- paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie
- Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit schneller AV-Überleitung (außer beim WPW-Syndrom oder Lown-Ganong-Levine-Syndrom, siehe unter Abschnitt 4.3).

Zur Initialbehandlung bei instabiler Angina pectoris, wenn Nitrate und/oder Beta-Rezeptorenblocker nicht angezeigt sind.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht:

Initialdosis 5 mg Verapamilhydrochlorid (entsprechend 2 ml **Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung**), ggf. nach 5–10 Minuten weitere 5 mg Verapamilhydrochlorid.

Falls erforderlich, kann eine anschließende Dauertropfinfusion von 5–10 mg Verapamilhydrochlorid/Stunde in isotonischer Natriumchlorid-, 5%iger Glucose- oder anderen geeigneten Lösungen (pH < 6,5) erfolgen, im Durchschnitt bis zu einer Gesamtdosis von 100 mg Verapamilhydrochlorid/Tag.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Die derzeit verfügbaren Informationen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben. Verapamilhydrochlorid sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht und unter engmaschiger Beobachtung angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die biologische Verfügbarkeit von Verapamilhydrochlorid erheblich zunehmen.

men. Deshalb sollte bei diesen Patienten die Dosierung mit besonderer Sorgfalt erfolgen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Dosierungsempfehlung für Kinder:

Bei Anzeichen einer tachykardiebedingten Herzinsuffizienz (energetische Erschöpfung des Myokards) ist vor der intravenösen Gabe von Verapamilhydrochlorid eine Digitalisierung erforderlich.

0–1 Jahr: Nur unter zwingender Indikation, wenn keine Alternative verfügbar. In seltenen Fällen traten schwere hämodynamische Zwischenfälle – einige von ihnen tödlich – nach intravenöser Gabe von Verapamilhydrochlorid bei Neugeborenen und Säuglingen auf.

Siehe Tabelle

Die Injektion soll jeweils nur bis zum Wirkungseintritt erfolgen.

Art der Anwendung

Die intravenöse Injektion sollte langsam (Injektionsdauer mindestens 2 Minuten) unter Beobachtung des Patienten, möglichst unter EKG- und Blutdruckkontrolle, erfolgen. Falls nicht der gesamte Ampulleninhalt injiziert wird, so sind Reste zu verwerfen. Wird die Therapie der instabilen Angina pectoris intravenös mit **Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung** begonnen, sollte so bald wie möglich auf eine orale Therapie mit Verapamilhydrochlorid umgestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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

- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- gleichzeitiger Gabe von Ivabradin (siehe Abschnitt 4.5)

Die intravenöse Applikation von **Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung** darf bei Patienten mit gleichzeitiger Beta-Rezeptorenblockertherapie nicht erfolgen (Ausnahme Intensivmedizin) (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungAkuter Myokardinfarkt

Bei akutem Myokardinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz) ist **Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung** nur mit Vorsicht anzuwenden.

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

Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung 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 unifaszikulärer, bifaszikulärer oder trifaszikulärer Schenkelblock das Absetzen von Verapamilhydrochlorid und, falls erforderlich, das Einleiten einer geeigneten Therapie notwendig macht.

Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung 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), Beta-Rezeptorenblocker (z. B. Metoprolol, Propranolol) und Inhalationsanästhetika können bei gleichzeitiger Einnahme von Verapamilhydrochlorid 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 asymptomatische Bradykardie (36 Schläge/Minute) mit einem wandernden atrialen Schrittmacher beobachtet.

Digoxin

Bei gleichzeitiger Anwendung mit **Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung** ist die Digoxin-Dosis zu verringern. Siehe auch Abschnitt 4.5.

| Alter | Dosis Verapamilhydrochlorid | Entsprechend |
|-------------|-----------------------------|--|
| Neugeborene | 0,75–1,0 mg | 0,3–0,4 ml Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung |
| Säuglinge | 0,75–2,0 mg | 0,3–0,8 ml Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung |
| 1–5 Jahre | 2,0–3,0 mg | 0,8–1,2 ml Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung |
| 6–14 Jahre | 2,5–5,0 mg | 1,0–2,0 ml Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung |

Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz-Patienten mit einer Auswurf-fraction größer als 35 % sollten vor Beginn der Behandlung mit **Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung** kompensiert und währenddessen adäquat therapiert werden.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren („Statine“) Siehe Abschnitt 4.5.

Erkrankungen mit beeinträchtigter neuro-muskulärer Transmission

Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung 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.

Besondere PatientengruppenEingeschränkte Nierenfunktion

Obwohl in Vergleichsstudien zuverlässig gezeigt wurde, dass die beeinträchtigte Nierenfunktion bei Patienten mit terminalem Nierenversagen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Verapamil hat, legen einzelne Fallberichte nahe, dass Verapamil bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion nur mit Vorsicht und unter sorgfältiger Überwachung (EKG, Blutdruck) angewendet werden sollte.

Verapamil kann nicht mittels Hämodialyse entfernt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion nur mit Vorsicht anwenden (siehe auch Hinweise zur eingeschränkten Leberfunktion im Abschnitt 4.2).

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- ventrikulären Tachykardien mit breitem QRS-Komplex (> 0,12 s)
- akuter instabiler Angina pectoris. Hier muss die intravenöse Anwendung unter sorgfältiger Indikationsstellung und strenger Überwachung erfolgen.

Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

Siehe Tabelle

Die folgende Tabelle enthält einige mögliche pharmakokinetische 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 c_{\max} (~ 25 %) von Terazosin | Additiver blutdrucksenkender Effekt |
| Andere Herztherapeutika | | |
| Ivabradin | \uparrow der AUC von Ivabradin | Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil mit Ivabradin ist kontraindiziert aufgrund des zusätzlichen Effektes von Verapamil auf die Herzfrequenzsenkung durch Ivabradin. Siehe Abschnitt 4.3. |
| Antiarrhythmika | | |
| Flecainid | Minimaler Effekt auf Plasmaclearance von Flecainid (< ~ 10 %); kein Effekt auf die Plasmaclearance von Verapamil | Weitere Informationen siehe unter Abschnitt 4.4 – Antiarrhythmika, Betablocker 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 von Theophyllin \downarrow um ~ 20 % | Die Reduktion der Theophyllin-Clearance war bei Rauchern weniger stark ausgeprägt (~ 11 %). |
| Antidepressiva | | |
| Imipramin | AUC von Imipramin \uparrow (~ 15 %). Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels | Keine Auswirkung auf die Spiegel des aktiven Metaboliten Desipramin. |
| Antidiabetika | | |
| Glibenclamid | c_{\max} (~ 28 %) und AUC von Glibenclamid \uparrow (~ 26 %). Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels | |
| Antikoagulantien | | |
| Dabigatran | \uparrow der AUC (bis zu 150 %) und c_{\max} (bis zu 180 %) von Dabigatran | Das Blutungsrisiko kann erhöht sein. Die Dabigatran-Dosis sollte reduziert werden (siehe Produktinformation des Herstellers). |
| Antikonvulsiva/Antiepileptika | | |
| Carbamazepin | AUC von Carbamazepin \uparrow (~ 46 %) bei Patienten mit refraktöser partieller Epilepsie. Senkung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels | Erhöhte Carbamazepinspiegel. Dies kann Carbamazepin-Nebenwirkungen wie Diplopie, Kopfschmerzen, Ataxie oder Schwindel/Benommenheit auslösen. |
| Phenytoin | Verapamil-Plasmakonzentrationen \downarrow | |
| 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). |
| Antinfektiva | | |
| 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. Keine Änderung der PK bei intravenöser Gabe von Verapamil. | Blutdrucksenkender Effekt möglicherweise verringert. |

Fortsetzung Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

| Begleitmedikation | Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation | Bemerkung |
|--|--|---|
| Antinfektiva | | |
| Telithromycin | Möglicherweise ↑ der Verapamil-Spiegel | |
| Antineoplastika | | |
| Doxorubicin | Bei oraler Gabe von Verapamil ↑ 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 ↑ (~ 5-fach) | |
| 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. Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels. | Siehe Abschnitt 4.4. |
| Propranolol | Bei Patienten mit Angina pectoris ↑ der AUC (~ 65 %) und c_{\max} (~ 94 %) von Propranolol. Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels. | Siehe Abschnitt 4.4. |
| Herzglykoside | | |
| Digitoxin | ↓ der Gesamtclearance von Digitoxin (~ 27 %) sowie der extrarenalen Clearance (~ 29 %) | |
| Digoxin | Bei Gesunden: c_{\max} von Digoxin ↑ (~ 44 %), c_{12h} von Digoxin ↑ (~ 53 %), c_{ss} von Digoxin ↑ (~ 44 %) und AUC von Digoxin ↑ (~ 50 %). | Reduzieren der Digoxin-Dosis. Siehe auch Abschnitt 4.4. |
| 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 ↑ | |

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Weitere Wechselwirkungen 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 Verapamilhydrochlorid durch eine Beeinflussung des Abbaus zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels dieser Arzneimittel führen.

Lithium

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

Die Gabe von Verapamilhydrochlorid 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 Verapamilhydrochlorid 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.

Ethanol (Alkohol)

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

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

Bei Patienten, die Verapamil anwenden, 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 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.

Fortsetzung Tabelle

| Begleitmedikation | Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation | Bemerkung |
|--|---|---|
| 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 ↑ | Weitere Informationen siehe unten. |
| Simvastatin | AUC (~ 2,6-fach) und c_{\max} (~ 4,6-fach) von Simvastatin ↑ | Weitere Informationen siehe unten. |
| 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 %). Keine Änderung der PK bei intravenöser Anwendung von Verapamil. | Blutdrucksenkende Wirkung möglicherweise reduziert. |
| 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 Verapamil sollten grapefruihaltige Speisen und Getränke gemieden werden. |
| Johanniskraut | ↓ der AUC von R- (~ 78 %) bzw. S-Verapamil (~ 80 %) mit korrespondierender Senkung der c_{\max} | |

Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung
Da Verapamilhydrochlorid zu einem hohen Prozentsatz an Plasmaproteine gebunden wird, sollte es Patienten, die andere Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung erhalten, mit Vorsicht verabreicht werden.

Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren
Verstärkung des antihypertensiven Effekts mit dem Risiko eines übermäßigen Blutdruckabfalls.

Antiarrhythmika (z.B. Flecainid, Disopyramid), Beta-Rezeptorenblocker (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 Beta-Rezeptorenblockern darf bei Patienten während der Behandlung mit intravenösen Verapamilhydrochlorid nicht erfolgen (Ausnahme Intensivmedizin; siehe auch Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung intravenösen Verapamilhydrochlorids 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 Myokardkon-

traktilität und AV-Überleitung unterdrücken (siehe auch Abschnitt 4.8).

Inhalationsanästhetika

Wenn Inhalationsanästhetika und Calciumantagonisten wie **Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung** gleichzeitig verabreicht werden, sollten beide sorgfältig titriert werden, um eine übermäßige kardiovaskuläre Depression zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Verapamilhydrochlorid ist plazentagängig. Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der intravenösen Anwendung von Verapamilhydrochlorid während der Schwangerschaft vor. Bei der intravenösen Verabreichung besteht die Gefahr der Hypotonie und somit der Abnahme der uteroplazentaren Perfusion mit dem Risiko der fetalen Hypoxie. Daten über eine begrenzte Anzahl von oral behandelten Schwangeren lassen nicht auf teratogene Wirkungen von Verapamilhydrochlorid schließen. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die intravenöse Verabreichung von **Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung** in der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

Stillzeit

Die intravenöse Verabreichung von Verapamilhydrochlorid ist während der Stillzeit kontraindiziert, da der Wirkstoff in die Mut-

termilch übergeht. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Verapamilhydrochlorid in Einzelfällen Hyperprolaktinämie und Galaktorrhoe verursachen kann. Bei zwingender Indikation in der Stillzeit muss für die Dauer der Behandlung das Stillen unterbrochen werden.

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

Die Behandlung mit **Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung** 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 Präparatwechsel 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

Unter der Therapie mit **Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung** können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

| | |
|----------------------|--|
| sehr häufig | ≥ 1/10 |
| häufig | ≥ 1/100 bis < 1/10 |
| gelegentlich | ≥ 1/1.000 bis < 1/100 |
| selten | ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000 |
| sehr selten | < 1/10.000 |
| nicht bekannt | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

Die 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.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Verminderung der Glukosetoleranz

Nicht bekannt: Hyperkaliämie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Nervosität

Selten: Somnolenz

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel bzw. Benommenheitsgefühl, Neuropathie

Selten: Parästhesie, Tremor

Nicht bekannt: Extrapyramidale Symptome, Paralyse (Tetraparese)¹, Krämpfe

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus
Nicht bekannt: Vertigo

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie, Entstehung einer Herzinsuffizienz bzw. Verschlimmerung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, übermäßiger Blutdruckabfall und/oder orthostatische Regulationsstörungen
Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie
Nicht bekannt: AV-Block (I., II., III. Grades), Sinusstillstand, Sinusbradykardie, Asystolie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Flush, Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Bronchospasmus, Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Obstipation
Gelegentlich: Abdominale Schmerzen
Selten: Erbrechen
Nicht bekannt: Abdominale Beschwerden, Ileus, Gingivahyperplasie

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Erythromelalgie
Selten: Hyperhidrose
Sehr selten: Photodermatitis
Nicht bekannt: Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Alopezie, Juckreiz, Pruritus, Purpura, makulopapulöse Exantheme, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Verschlimmerung einer Myasthenia gravis, eines Lambert-Eaton-Syndroms und einer fortgeschrittenen Duchenne-Muskeldystrophie
Nicht bekannt: Arthralgie, Muskelschwäche, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Niereninsuffizienz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Erektile Dysfunktion, Galaktorrhoe, Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Periphere Ödeme
Gelegentlich: Müdigkeit

Untersuchungen

Nicht bekannt: 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.

Hinweis:

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

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 schwerwiegende Nebenwirkungen an, da beide Substanzklassen eine kardiodepressive Wirkung haben (siehe auch Abschnitt 4.5).

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:**

Die Intoxikationssymptome nach Vergiftungen mit Verapamilhydrochlorid verlaufen in Abhängigkeit von der zugeführten Menge, dem Zeitpunkt der Entgiftungsmaßnahmen und der kontraktilen 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. Bewusstseinsstörung bis zum Koma, Hypoglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Hypoxie, kardiogener Schock mit Lungenödem, Beeinträchtigung der Nierenfunktion und Konvulsionen. Todesfälle wurden gelegentlich berichtet.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Therapeutisch stehen die Giftelelimination und die Wiederherstellung stabiler Herz-Kreislauf-Verhältnisse im Vordergrund. Eine Hämodialyse ist wegen fehlender Dialysierbarkeit von Verapamilhydrochlorid nicht sinnvoll, eine Hämofiltration und evtl. eine Plasmapherese (hohe Plasmaproteinbindung der Calcium-Antagonisten) wird jedoch empfohlen.

Übliche intensivmedizinische Wiederbelebungsmaßnahmen, wie extrathorakale Herz-

massage, 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. 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 Dauertropfinfusion (z. B. 5 mmol/Stunde).

Die Hypotonie als Folge von kardiogenem Schock und arterieller Vasodilatation wird mit Dopamin (bis 25 µg/kg Körpergewicht/Minute), Dobutamin (bis 15 µg/kg Körpergewicht/Minute), Adrenalin bzw. Noradrenalin 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 vorwiegender Herzwirkung, Phenylalkylaminderivate

ATC-Code: C08DA01

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Verapamilhydrochlorid gehört zu der Gruppe der Calcium-Antagonisten. Diese Substanzen haben eine hemmende Wirkung auf den Calciumeinstrom durch Muskelzellmembranen. Verapamilhydrochlorid wirkt auch als Calcium-Antagonist 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. Verapamilhydrochlorid hat als Calcium-Antagonist 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 zu keiner reflektorischen Zunahme des Herzminutenvolumens. Dementsprechend sinkt der Blutdruck.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verapamilhydrochlorid 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 pharmako-

logischen 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.

Verteilung

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

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 Verapamil 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.

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 von Verapamil 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 Gesamtklearance von Verapamil 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

Pädiatrie

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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Einschränkung der Nierenfunktion hat keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Verapamil; dies wurde in Vergleichsstudien an Patienten mit Nierenversagen im Endstadium und Patienten mit gesunden Nieren gezeigt.

Durch Hämodialyse können Verapamil und Norverapamil nicht entfernt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Verapamil verlängert; der Grund ist die niedrigere Clearance der oral aufgenommenen Substanz und das erhöhte Verteilungsvolumen.

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 keinen Hinweis auf ein tumorerezeugendes Potenzial von Verapamilhydrochlorid.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Verapamil-ratiopharm® 5 mg/2 ml Injektionslösung ist inkompatibel mit alkalischen Lösungen (z. B. Hydrogencarbonat-Lösung), da es zur Ausfällung der Verapamilbase kommt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre
Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

5414.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Januar 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Januar 2008

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt