

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**Verapamil-ratiopharm® N 40 mg
Filmtabletten****Verapamil-ratiopharm® N 80 mg
Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG****Verapamil-ratiopharm® N 40 mg
Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 40 mg Verapamilhydrochlorid.

**Verapamil-ratiopharm® N 80 mg
Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 80 mg Verapamilhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

**Verapamil-ratiopharm® N 40 mg
Filmtabletten**

Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette.

**Verapamil-ratiopharm® N 80 mg
Filmtabletten**

Weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Symptomatische koronare Herzkrankheit:
 - chronisch stabile Angina pectoris (Belastungsangina)
 - instabile Angina pectoris (Crescendo-Angina, Ruheangina)
 - vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)
- Angina pectoris bei Zustand nach Myokardinfarkt bei Patienten ohne Herzinsuffizienz, wenn Beta-Rezeptorenblocker nicht angezeigt sind.
- Störungen der Herzschlagfolge bei:
 - paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie
 - Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit schneller AV-Überleitung (außer bei WPW-Syndrom oder Lown-Ganong-Levine-Syndrom, siehe Abschnitt 4.3).
 - Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Verapamilhydrochlorid, der Wirkstoff von **Verapamil-ratiopharm® Filmtabletten**, ist individuell, dem Schweregrad der Erkrankung angepasst, zu dosieren. Nach langjähriger klinischer Erfahrung liegt die durchschnittliche Dosis bei fast allen Indikationen zwischen 240 mg und 360 mg/Tag. Eine Tagesdosis von 480 mg sollte als Dauertherapie nicht überschritten werden; eine kurzfristige Erhöhung ist möglich.

Soweit nicht anders verordnet gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht:**– Koronare Herzkrankheit**

Die empfohlene Dosierung liegt bei (120)–240–480 mg Verapamilhydrochlorid/Tag in 3–4 Einzeldosen, entsprechend:

3–4-mal täglich 1 Filmtablette **Verapamil-ratiopharm® N 40 mg** (entsprechend 120–160 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) oder
3–4-mal täglich 1 Filmtablette **Verapamil-ratiopharm® N 80 mg** (entsprechend 240–320 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

– Hypertonie

Die empfohlene Dosierung liegt bei (120)–240–360 mg Verapamilhydrochlorid/Tag in 3 Einzeldosen, entsprechend:

3-mal täglich 1 Filmtablette **Verapamil-ratiopharm® N 40 mg** (entsprechend 120 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) oder
3-mal täglich 1 Filmtablette **Verapamil-ratiopharm® N 80 mg** (entsprechend 240 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

– Paroxysmale, supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern/Vorhofflattern

Die empfohlene Dosierung liegt bei (120)–240–480 mg Verapamilhydrochlorid/Tag in 3–4 Einzeldosen, entsprechend:

3–4-mal täglich 1 Filmtablette **Verapamil-ratiopharm® N 40 mg** (entsprechend 120–160 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) oder
3–4-mal täglich 1 Filmtablette **Verapamil-ratiopharm® N 80 mg** (entsprechend 240–320 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

Die Anwendung von **Verapamil-ratiopharm® N 40 mg Filmtabletten** ist angezeigt bei Patienten, bei denen eine ausreichende Wirksamkeit bereits nach niedrigen Dosen erwartet werden kann (z. B. bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder älteren Patienten).

Für höhere Dosierungen (z. B. 360–480 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) stehen Darreichungsformen mit geeigneten Wirkstoffstärken zur Verfügung.

Kinder (nur bei Störungen der Herzschlagfolge):**– Ältere Vorschulkinder bis 6 Jahre**

Die empfohlene Dosierung liegt bei 80–120 mg Verapamilhydrochlorid/Tag in 2–3 Einzeldosen, entsprechend: 2–3-mal täglich 1 Filmtablette **Verapamil-ratiopharm® N 40 mg** (entsprechend 80–120 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

Hierfür sind nur **Verapamil-ratiopharm® N 40 mg Filmtabletten** geeignet.

– Schulkinder 6–14 Jahre

Die empfohlene Dosierung liegt bei 80–360 mg Verapamilhydrochlorid/Tag in 2–4 Einzeldosen, entsprechend: 2–4-mal täglich 1–2 Filmtabletten **Verapamil-ratiopharm® N 40 mg**

(entsprechend 80–320 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) oder
2–4-mal täglich 1 Filmtablette **Verapamil-ratiopharm® N 80 mg** (entsprechend 160–320 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

Verapamil-ratiopharm® N 80 mg Filmtabletten wird angewendet, sofern mit niedrigeren Dosen (z. B. 80 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) keine ausreichende Wirkung erzielt wurde.

Für höhere Dosierungen (z. B. 360 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) stehen Darreichungsformen mit geeigneten Wirkstoffstärken zur Verfügung.

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 wird in Abhängigkeit vom Schweregrad wegen eines verlangsamten Arzneimittelabbaus die Wirkung von Verapamilhydrochlorid verstärkt und verlängert. Deshalb sollte in derartigen Fällen die Dosierung mit besonderer Sorgfalt eingestellt und mit niedrigen Dosen begonnen werden (z. B. bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen zunächst 2–3-mal täglich 40 mg Verapamilhydrochlorid, entsprechend 80–120 mg Verapamilhydrochlorid/Tag). Siehe auch Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Die Einnahme erfolgt ungelutscht und unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser, kein Grapefruit-Saft!) am besten zu oder kurz nach den Mahlzeiten.

Verapamil-ratiopharm® Filmtabletten nicht im Liegen einnehmen.

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

Die Dauer der Anwendung ist nicht begrenzt.

Nach einer längeren Therapie sollte **Verapamil-ratiopharm® Filmtabletten** grundsätzlich nicht plötzlich, sondern ausgleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Verapamil-ratiopharm® Filmtabletten darf nicht eingenommen 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 Auswurfkraft 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
- gleichzeitiger Gabe von Ivabradin (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige intravenöse Applikation von Beta-Rezeptorenblockern darf bei Patienten während der Behandlung mit **Verapamil-ratiopharm® Filmtabletten** nicht erfolgen (Ausnahme Intensivmedizin) (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Akuter Myokardinfarkt

Bei akutem Myokardinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz) ist **Verapamil-ratiopharm® Filmtabletten** nur mit Vorsicht anzuwenden.

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

Verapamil-ratiopharm® Filmtabletten 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® Filmtabletten 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® Filmtabletten** 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 mit **Verapamil-ratiopharm® Filmtabletten** kompensiert und währenddessen adäquat therapiert werden.

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

Siehe Abschnitt 4.5.

Erkrankungen mit beeinträchtigter neuromuskulärer Transmission

Verapamil-ratiopharm® Filmtabletten 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 Patientengruppen

Eingeschränkte 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).

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 auf Seite 3.

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 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 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), Beta-Rezeptorenblocker (z. B. Metoprolol, Propranolol), Inhalationsanästhetika
Gegenseitige Verstärkung der kardiovaskulären Wirkungen (höhergradige AV-Blockierung, höhergradige Senkung der Herzfre-

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	
Antikoagulanzen		
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.
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.

Fortsetzung Tabelle

Begleitmedikation	Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation	Bemerkung
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 ↑	
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 grapefruit-haltige Speisen und Getränke gemieden werden.
Johanniskraut	↓ der AUC von R- (~ 78 %) bzw. S-Verapamil (~ 80 %) mit korrespondierender Senkung der c_{\max}	

quenz, 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 Myokardkontraktilität und AV-Überleitung unterdrücken (siehe auch Abschnitt 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Daher soll Verapamilhydrochlorid 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. Verapamil kann jedoch eine Relaxation der Gebärmutter (tokolytischer Effekt) bewirken, was zum Geburtstermin berücksichtigt werden sollte.

Stillzeit

Verapamil 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.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. 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 Verapamilhydrochlorid in Einzelfällen Hyperprolaktinämie und Galaktorrhoe verursachen kann.

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

Die Behandlung mit *Verapamil-ratiopharm® Filmtabletten* 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® Filmtabletten* 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
Parästhesie, Tremor

Selten: Extrapyramidale Symptome, Paralyse (Tetraparese)¹, Krämpfe

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 Knochenerkrankungen

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

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach Zeitpunkt und Art der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Vergiftungssymptome.

Bei Vergiftungen mit größeren Mengen von Retardpräparaten ist zu beachten, dass eine Wirkstofffreisetzung und Resorption im Darm noch länger als 48 Stunden nach der Einnahme erfolgen kann.

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

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

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

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

Spezifische Maßnahmen

Beseitigung von kardiodepressorischen Effekten, von Hypotonie und Bradykardie.

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

nahme 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 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.

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.

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 Gesamtclearance 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 tumorerzeugendes 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 Embryofetalität und Wachstumsretardierungen (geringeres Gewicht der Nachkommen) auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Maisstärke)

Croscarmellose-Natrium
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hypromellose
Glycerol 85 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/Al-Bliester

5 Jahre

HDPE-Flasche

**Verapamil-ratiopharm® N 40 mg
Filmdtablets**

4 Jahre

**Verapamil-ratiopharm® N 80 mg
Filmdtablets**

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Al-Bliester

Packung mit 20 Filmdtablets

Packung mit 30 Filmdtablets

Packung mit 50 Filmdtablets

Packung mit 100 Filmdtablets

HDPE-Flasche

Packung mit 100 Filmdtablets

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)

**Verapamil-ratiopharm® N 40 mg
Filmdtablets**

5414.01.01

**Verapamil-ratiopharm® N 80 mg
Filmdtablets**

5414.02.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Juli 1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
20. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Verapamil-ratiopharm® N 40 mg / 80 mg Filmtabletten

Verapamil-ratiopharm® N 40 mg Filmtabletten

In einer im Jahr 1989 durchgeführten Bioverfügbarkeitsstudie an 16 Probanden wurden folgende Daten ermittelt:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Verapamil nach Einmalgabe von 2 Filmtabletten **Verapamil-ratiopharm® N 40 mg Filmtabletten**, bzw. 2 Filmtabletten Referenzpräparat:

	Verapamil-ratiopharm® N 40 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	65,99 ± 37,68	65,40 ± 39,67
t_{max} [h]	0,80 ± 0,28	0,95 ± 0,41
AUC [h × ng/ml]	240,51 ± 138,81	247,40 ± 163,06

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abb. 1

Statistische Bewertung (Verapamil)

AUC

Quotient d. geom. Mittel: 0,99

90-%-Konfidenzintervall (ANOVA,

Lognormalverteilung): 0,88 – 1,12

C_{max}

Quotient d. geom. Mittel: 1,00

90-%-Konfidenzintervall (ANOVA,

Lognormalverteilung): 0,90 – 1,11

t_{max}

Differenz

d. arithm. Mittel: ca. 9 Minuten

Median Testpräparat: 0,75 h

Median Referenzpräparat: 0,87 h

Keine signifikanten Unterschiede (Pratt-Wilcoxon-Test)

Pharmakokinetische Parameter von Norverapamil nach Einmalgabe von 2 Filmtabletten **Verapamil-ratiopharm® N 40 mg Filmtabletten**, bzw. 2 Filmtabletten Referenzpräparat:

	Verapamil-ratiopharm® N 40 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	45,07 ± 14,61	45,12 ± 14,71
t_{max} [h]	1,19 ± 0,54	1,44 ± 0,71
AUC [h × ng/ml]	415,04 ± 174,69	425,84 ± 181,58

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abb. 2

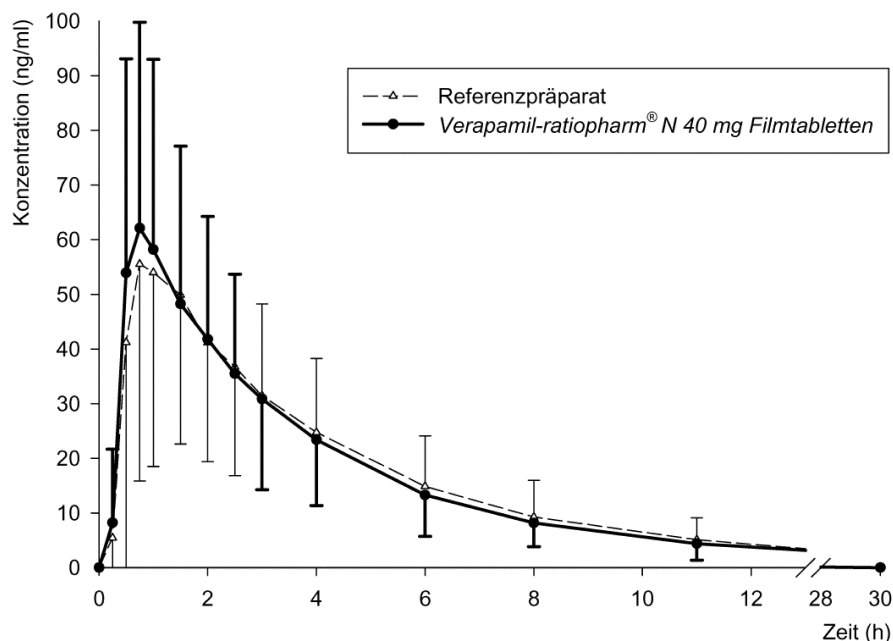


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Verapamil nach Einmalgabe von 2 Filmtabletten **Verapamil-ratiopharm® N 40 mg Filmtabletten** bzw. 2 Filmtabletten Referenzpräparat.

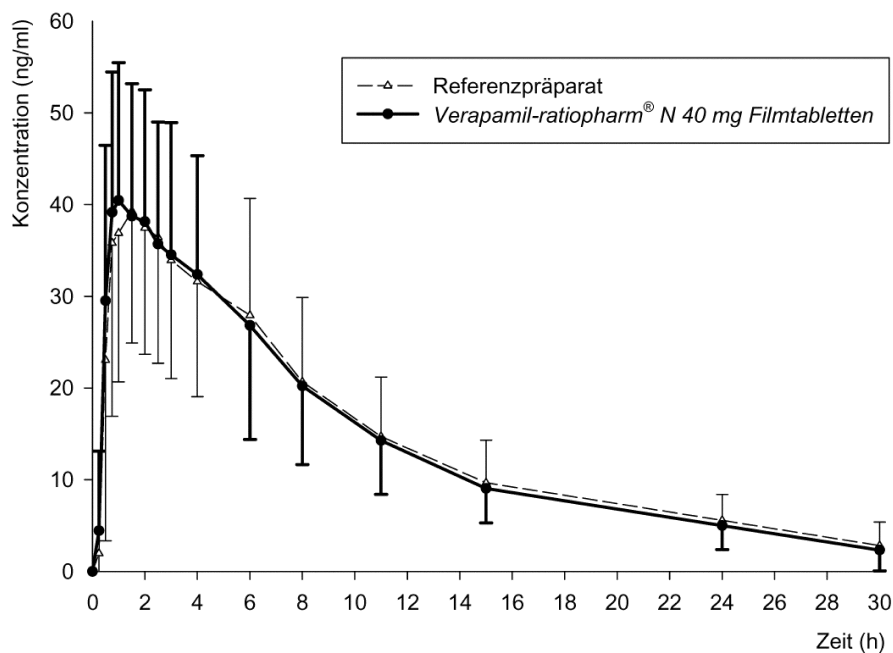


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Norverapamil nach Einmalgabe von 2 Filmtabletten **Verapamil-ratiopharm® N 40 mg Filmtabletten** bzw. 2 Filmtabletten Referenzpräparat.

Statistische Bewertung (Norverapamil)

AUC

Quotient d. geom. Mittel: 0,98

90-%-Konfidenzintervall (ANOVA,

Lognormalverteilung): 0,92 – 1,03

C_{max}

Quotient d. geom. Mittel: 1,00

90-%-Konfidenzintervall (ANOVA,

Lognormalverteilung): 0,92 – 1,07

t_{max}

Differenz

d. arithm. Mittel: ca. 15 Minuten

Median Testpräparat: 1,00 h

Median Referenzpräparat: 1,25 h

Keine signifikanten Unterschiede (Pratt-Wilcoxon-Test)

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit **Verapamil-ratiopharm® N 40 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat: 97,2 % (Verapamil) bzw. 97,5 % (Norverapamil). Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Verapamil-ratiopharm® N 40 mg / 80 mg Filmtabletten

Verapamil-ratiopharm® N 80 mg Filmtabletten

In einer im Jahr 1988 durchgeführten Bioverfügbarkeitsstudie an 16 Probanden wurden folgende Daten ermittelt:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Verapamil nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Verapamil-ratiopharm® N 80 mg Filmtabletten**, bzw. 1 Filmtablette Referenzpräparat:

	Verapamil-ratiopharm® N 80 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	48,77 ± 27,55	52,34 ± 27,28
t_{max} [h]	1,20 ± 0,73	1,06 ± 0,49
AUC [h × ng/ml]	199,72 ± 115,97	224,68 ± 113,94

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abb. 3

Statistische Bewertung (Verapamil)

AUC

Quotient d. geom. Mittel: 0,90

90-%-Konfidenzintervall (ANOVA, Lognormalverteilung): 0,79 – 1,03

C_{max}

Quotient d. geom. Mittel: 0,92

90-%-Konfidenzintervall (ANOVA, Lognormalverteilung): 0,78 – 1,09

t_{max}

Differenz

d. arithm. Mittel: ca. 8 Minuten

Median Testpräparat: 1,00 h

Median Referenzpräparat: 0,87 h

Keine signifikanten Unterschiede (Pratt-Wilcoxon-Test)

Pharmakokinetische Parameter von Norverapamil nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Verapamil-ratiopharm® N 80 mg Filmtabletten**, bzw. 1 Filmtablette Referenzpräparat:

	Verapamil-ratiopharm® N 80 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	55,01 ± 22,39	55,21 ± 18,67
t_{max} [h]	1,67 ± 1,02	1,58 ± 0,81
AUC [h × ng/ml]	569,13 ± 173,32	598,35 ± 186,78

Siehe Abb. 4

Statistische Bewertung (Norverapamil)

AUC

Quotient d. geom. Mittel: 0,96

90-%-Konfidenzintervall (ANOVA, Lognormalverteilung): 0,89 – 1,04

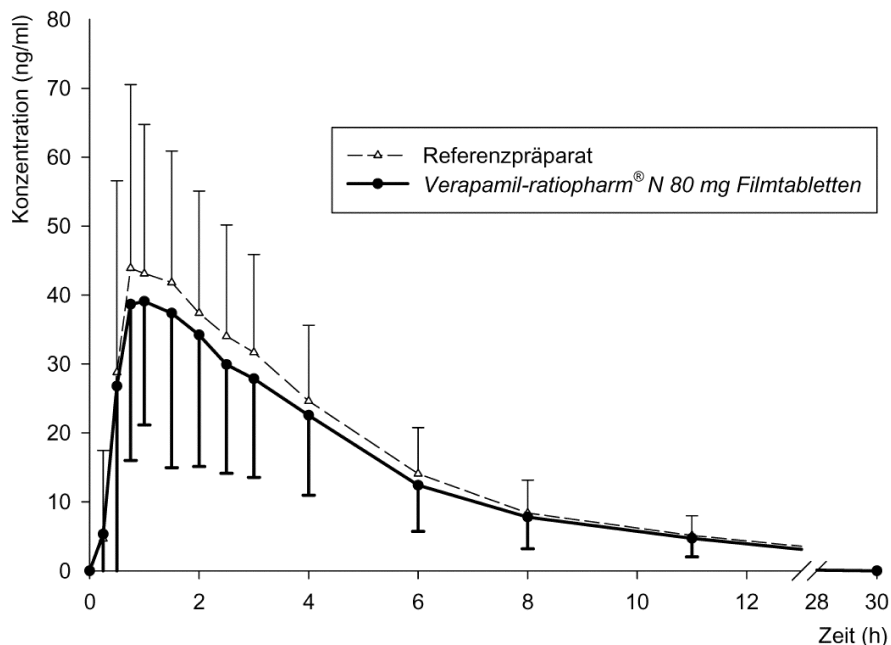


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Verapamil nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Verapamil-ratiopharm® N 80 mg Filmtabletten** bzw. 1 Filmtablette Referenzpräparat.

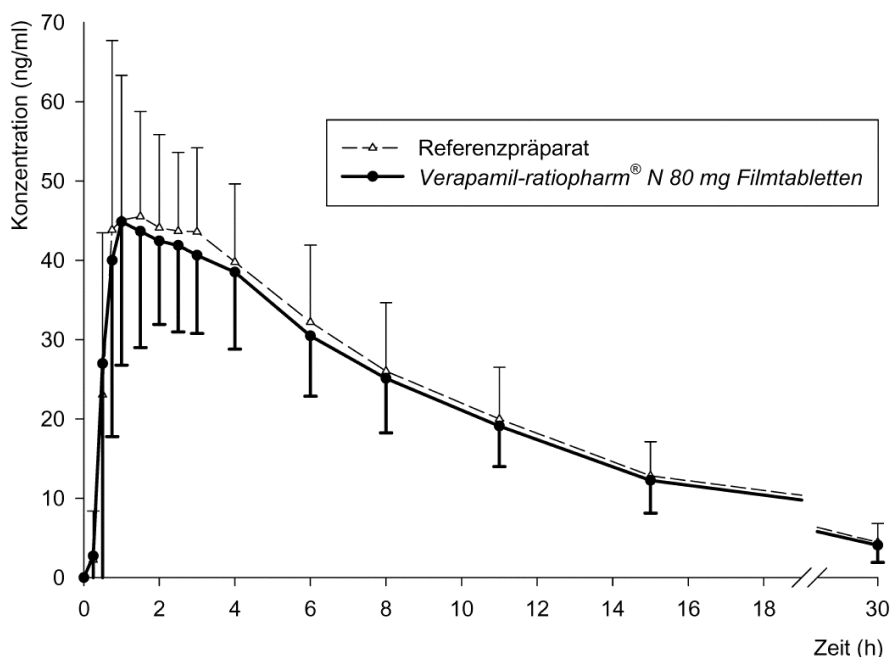


Abb. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Norverapamil nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Verapamil-ratiopharm® N 80 mg Filmtabletten** bzw. 1 Filmtablette Referenzpräparat.

C_{max}

Quotient d. geom. Mittel: 0,99

90-%-Konfidenzintervall (ANOVA, Lognormalverteilung): 0,86 – 1,12

t_{max}

Differenz

d. arithm. Mittel: ca. 5 Minuten

Median Testpräparat: 1,50 h

Median Referenzpräparat: 1,50 h

Keine signifikanten Unterschiede (Pratt-Wilcoxon-Test)

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Verapamil-ratiopharm® N 80 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat: 88,9 % (Verapamil) bzw. 95,1 % (Norverapamil). Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).