

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### **Verapamil AbZ 240 mg Retardtabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 240 mg Verapamilhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 25 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Rotbraune, oblonge Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

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 Anwendung

#### Dosierung

Verapamilhydrochlorid, der Wirkstoff von **Verapamil AbZ 240 mg Retardtabletten**, 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

##### – **Koronare Herzkrankheit**

Die empfohlene Dosierung liegt bei 240 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid/Tag in 2 Einzeldosen, entsprechend: 2-mal täglich ½ bis 1 Retardtablette (entsprechend 240 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

**Verapamil AbZ 240 mg Retardtabletten** wird angewendet, sofern mit niedrigeren Dosen (z. B. 240 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) keine ausreichende Wirkung erzielt wurde.

##### – **Hypertonie**

Die empfohlene Dosierung liegt bei 240 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid/Tag in 1–2 Einzeldosen, entsprechend:

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

Bei unzureichender Wirksamkeit zusätzlich ½ bis 1 Retardtablette abends (entsprechend 360 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

##### – **Paroxysmale, supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern/Vorhofflattern**

Die empfohlene Dosierung liegt bei 240 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid/Tag in 2 Einzeldosen, entsprechend: 2-mal täglich ½ bis 1 Retardtablette (entsprechend 240 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

**Verapamil AbZ 240 mg Retardtabletten** wird angewendet, sofern mit niedrigeren Dosen (z. B. 240 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) keine ausreichende Wirkung erzielt wurde.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Verapamil Retardtabletten bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### 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 mg–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 AbZ 240 mg Retardtabletten** 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 AbZ 240 mg Retardtabletten** grundsätzlich nicht plötzlich, sondern ausschließlich abgesetzt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

**Verapamil AbZ 240 mg Retardtabletten** 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 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 AbZ 240 mg Retardtabletten** nur mit Vorsicht anzuwenden.

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

**Verapamil AbZ 240 mg Retardtabletten** 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 AbZ 240 mg Retardtabletten** 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. Meto-

prolol, 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 AbZ 240 mg Retardtabletten** 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 AbZ 240 mg Retardtabletten** kompensiert und währenddessen adäquat therapiert werden.

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

Siehe Abschnitt 4.5.

#### Erkrankungen mit beeinträchtigter neuromuskulärer Transmission

**Verapamil AbZ 240 mg Retardtabletten** 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).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Verapamil AbZ 240 mg Retardtabletten** nicht einnehmen.

#### **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 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 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 ge-

Die folgende Tabelle enthält einige mögliche pharmakokinetische Interaktionen:

Begleitmedikation	Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation	Bemerkung
<b>Alphablocker</b>		
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
<b>Andere Herztherapeutika</b>		
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.
<b>Antiarrhythmika</b>		
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	
<b>Antiasthmatika</b>		
Theophyllin	Orale und systemische Clearance von Theophyllin $\downarrow$ um ~ 20 %	Die Reduktion der Theophyllin-Clearance war bei Rauchern weniger stark ausgeprägt (~ 11 %).
<b>Antidepressiva</b>		
Imipramin	AUC von Imipramin $\uparrow$ (~ 15 %). Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	Keine Auswirkung auf die Spiegel des aktiven Metaboliten Desipramin.
<b>Antidiabetika</b>		
Glibenclamid	$c_{\max}$ (~ 28 %) und AUC von Glibenclamid $\uparrow$ (~ 26 %). Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
<b>Antikoagulanzen</b>		
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).
<b>Antikonvulsiva/Antiepileptika</b>		
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 $\downarrow$	
<b>Mittel gegen Gicht</b>		
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).
<b>Antinfektiva</b>		
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	
<b>Antineoplastika</b>		
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 auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Begleitmedikation	Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation	Bemerkung
<b>Azol-Fungistatika</b>		
Clotrimazol	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Ketoconazol	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Itraconazol	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
<b>Barbiturate</b>		
Phenobarbital	Clearance von oralem Verapamil ↑ (~ 5-fach)	
<b>Benzodiazepine und andere Anxiolytika</b>		
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.	
<b>Betablocker</b>		
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.
<b>Herzglykoside</b>		
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.
<b>H2-Rezeptor-Antagonisten</b>		
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.
<b>Immunologika/Immunsuppressiva</b>		
Ciclosporin	AUC, $c_{ss}$ , $c_{\max}$ von Ciclosporin ↑ (~ 45 %)	
Everolimus	Everolimus-AUC ↑ (~ 3,5-fach), $c_{\max}$ ↑ (~ 2,3-fach), Verapamil: $c_{\text{trough}}$ ↑ (~ 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 ↑	
<b>Lipidsenker/HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</b>		
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.
<b>Serotoninrezeptor-Agonisten</b>		
Almotriptan	AUC (~ 20 %) und $c_{\max}$ (~ 24 %) von Almotriptan ↑. Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
<b>Urikosurika</b>		
Sulfinpyrazon	Orale Clearance von Verapamil ↑ (~ 3-fach), Bioverfügbarkeit ↓ (~ 60 %). Keine Änderung der PK bei intravenöser Anwendung von Verapamil.	Blutdrucksenkende Wirkung möglicherweise reduziert.
<b>Andere</b>		
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 $c_{\max}$	



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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>nicht bekannt</b>	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)<sup>1</sup>, Krämpfe

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus

Nicht bekannt: Vertigo

#### Herzkrankungen

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, Alopecie, 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

<sup>1</sup> 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: <http://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. Bewusstseinsstrübung 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 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 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 intensiv 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 Norvera-

pamil 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 tumor erzeugendes Potential von Verapamilhydrochlorid.

Embryotoxizitätsstudien an Kaninchen und Ratten haben bis zu Tagesdosen von 15 mg/kg bzw. 60 mg/kg keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Bei

der Ratte traten jedoch im maternal-toxischen Bereich Embryoletalität und Wachstumsretardierungen (geringeres Gewicht der Nachkommen) auf.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumalginat  
Povidon  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Talkum  
Macrogol 6000  
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.) (MW: ca. 150.000)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Retardtabletten  
Packung mit 50 Retardtabletten  
Packung mit 100 Retardtabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

31380.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
8. Dezember 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Oktober 2003

## 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 AbZ-Pharma GmbH zur Bioverfügbarkeit von Verapamil AbZ 240 mg Retardtabletten

### Verapamil AbZ 240 mg Retardtabletten

In einer im Jahr 1988 durchgeführten Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden wurden folgende Daten ermittelt:

#### Untersucher

Centro Bioanalitico S.A., Institute for chemical clinical research and analytical chemistry; 6901 Lugano

#### Studiendurchführung

Abschlussbericht der Bioverfügbarkeitsstudie: 10.10.1988.

Analytik: Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit Fluoreszenz-Detektion

#### Studiendesign

12 Probanden (8 männl., 4 weibl.), mittleres Alter 25,5 Jahre (min. 21 Jahre, max. 37 Jahre), mittleres Körpergewicht 70,3 kg (min. 51 kg, max. 80 kg), mittlere Körpergröße 171 cm (min. 155 cm, max. 184 cm), randomisiert, single-dose, cross-over; Messzeitraum 24 Stunden (entspr. 6 terminalen Halbwertszeiten, 18 Messzeitpunkte; Auswaschphase 7 Tage (entspr. 42 terminalen Halbwertszeiten)).

#### Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Verapamil nach Einmalgabe von 1 Retardtablette **Verapamil AbZ 240 mg Retardtabletten** bzw. 1 Retardtablette Referenzpräparat:

	<b>Verapamil AbZ 240 mg Retard- tabletten</b> (MW ± SD)	Referenz- präparat  (MW ± SD)
$C_{\max}$ [ng/ml]	102,50 ± 11,31	102,83 ± 10,21
$t_{\max}$ [h]	4,67 ± 0,65	4,83 ± 0,94
AUC [h × ng/ml]	979,27 ± 128,26	992,08 ± 128,42

$C_{\max}$  maximale Plasmakonzentration

$t_{\max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abb. 1

#### Statistische Bewertung

AUC

Quotient d. geom. Mittel: 0,99

90-%-Konfidenzintervall (ANOVA,

Lognormalverteilung): 0,94 – 1,03

$C_{\max}$

Quotient d. geom. Mittel: 1,0

90-%-Konfidenzintervall (ANOVA,

Lognormalverteilung): 0,95 – 1,03

$t_{\max}$

Differenz d. arithm. Mittel: ca. 10 min

Median Testpräparat

(min.; max.): 5,0 (4,0; 6,0) h

Median Referenzpräparat

(min.; max.): 4,5 (4,0; 6,0) h

90-%-Konfidenzintervall

(parameterfrei): –0,50; 0,50

Punktschätzer 0,0

#### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz- entscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Verapamil AbZ 240 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat: 98,7 %.

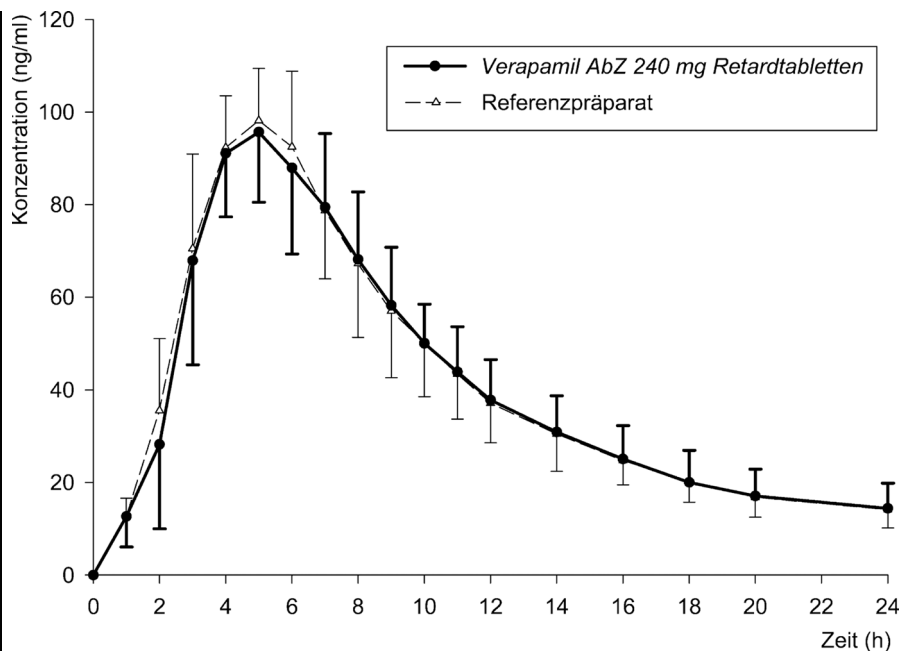


Abb. 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Verapamil nach Einmalgabe von 1 Retardtablette **Verapamil AbZ 240 mg Retardtabletten** bzw. 1 Retardtablette Referenzpräparat.

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).