

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VeraHEXAL injekt, 5 mg/2 ml Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 5 mg Verapamilhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 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)
- Initialbehandlung bei instabiler Angina pectoris, wenn Nitrate und/oder Betarezeptorenblocker nicht angezeigt sind

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

##### Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht

Initialdosis 5 mg Verapamilhydrochlorid (entsprechend 2 ml VeraHEXAL injekt), ggf. nach 5-10 Minuten weitere 5 mg Verapamilhydrochlorid.

Falls erforderlich kann eine anschließende Dauertropfinfusion von 5-10 mg Verapamilhydrochlorid/Stunde in isotonomischer Natriumchlorid-, 5%iger Glucoselösung 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. 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.

| Alter        | Dosis Verapamilhydrochlorid | entsprechend                  |
|--------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Neugeborene  | 0,75 – 1,0 mg               | 0,3 – 0,4 ml VeraHEXAL injekt |
| Säuglinge    | 0,75 – 2,0 mg               | 0,3 – 0,8 ml VeraHEXAL injekt |
| 1 – 5 Jahre  | 2,0 – 3,0 mg                | 0,8 – 1,2 ml VeraHEXAL injekt |
| 6 – 14 Jahre | 2,5 – 5,0 mg                | 1,0 – 2,0 ml VeraHEXAL injekt |

Die Injektion soll jeweils nur bis zum Wirkungseintritt erfolgen.

## Intravenöse Injektion

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.

## Hinweis

Wird die Therapie der instabilen Angina pectoris intravenös mit VeraHEXAL injekt begonnen, sollte so bald wie möglich auf eine orale Therapie mit Verapamilhydrochlorid umgestellt werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

VeraHEXAL injekt darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit (Allergie) gegen den Wirkstoff Verapamilhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von VeraHEXAL injekt
- 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 Kammertachykardie, einschließlich Kammerflimmern.
- Kombination mit Ivabradin (siehe Abschnitt 4.5)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Die intravenöse Applikation von VeraHEXAL injekt darf bei Patienten mit gleichzeitiger Betarezeptorenblockertherapie 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 VeraHEXAL injekt nur mit Vorsicht anzuwenden.

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

Verapamilhydrochlorid 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.

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

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

## **Antiarrhythmika, Betablocker und Inhalationsanästhetika**

Antiarrhythmika (z. B. Flecainid, Disopyramid), Betarezeptorenblocker (z. B. Metoprolol, Propranolol) und Inhalationsanästhetika können bei gleichzeitiger Einnahme von 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 Verapamilhydrochlorid einnahm, wurde eine asymptomatische Bradykardie (36 Schläge/Minute) mit einem wandernden atrialen Schrittmacher beobachtet.

## **Digoxin**

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Verapamilhydrochlorid 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 Verapamilhydrochlorid kompensiert und währenddessen adäquat therapiert werden.

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

Siehe Abschnitt 4.5.

## **Erkrankungen mit beeinträchtigter neuromuskulärer Transmission**

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

## **Hypotonie**

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

## **Weitere Hinweise**

### 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).

### **Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:**

- **Ventrikuläre Tachykardie**  
Intravenöse Verabreichung von Verapamil-Hydrochlorid kann bei Patienten mit ventrikulären Tachykardien mit breitem QRS-Komplex (QRS > 0,12 sec) zu deutlichen hämodynamischen Verschlechterung und Kammerflimmern führen. Die geeignete Prätherapie, Diagnose und Differenzierung von supraventrikulären Tachykardien mit breitem QRS-Komplex ist bei der Einstellung in der Notaufnahme zwingend notwendig.
- **akuter instabiler Angina pectoris**  
Hier muss die intravenöse Anwendung unter sorgfältiger Indikationsstellung und strenger Überwachung erfolgen.

## **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.

Verapamil hemmt CYP3A4 und P-Glycoprotein (P-gp). Die gleichzeitige Gabe von Verapamil und einem Begleit Arzneimittel, dass überwiegend über CYP3A4 metabolisiert wird oder ein P-gp Substrat darstellt, kann zu einer Erhöhung der Wirkstoffkonzentration des Begleit Arzneimittels führen, sodass daraus eine verstärkte oder verlängerte therapeutische Wirkung und eine Zunahme der Nebenwirkungen des Begleit Arzneimittels resultieren.

Die folgende Tabelle enthält einige mögliche pharmakokinetische Interaktionen:

| Mögliche Interaktionen, die mit dem CYP450-Enzymsystem zusammenhängen |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Begleitmedikation                                                     | Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation                                                                       | Bemerkung                                                                                                                                            |
| <b>Alphablocker</b>                                                   |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
| Prazosin                                                              | c <sub>max</sub> von Prazosin ↑ (~ 40 %), kein Effekt auf die Halbwertszeit                                                     | additiver blutdrucksenkender Effekt                                                                                                                  |
| Terazosin                                                             | ↑ der AUC (~ 24 %) und ( 25 %) von Terazosin                                                                                    |                                                                                                                                                      |
| <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, Betarezeptorenblocker und Inhalationsanästhetika)                                |
| Chinidin                                                              | Clearance von oralem Chinidin ↓ (~ 35 %)                                                                                        | Hypotonie.<br>Bei Patienten mit einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie kann ein Lungenödem auftreten.                                       |
| Amiodaron                                                             | Erhöhung des Amiodaron- Plasmaspiegels                                                                                          |                                                                                                                                                      |
| <b>Antiasthmatika</b>                                                 |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
| Theophyllin                                                           | orale und systemische Clearance ↓ um ~ 20 %                                                                                     | Die Reduktion der Clearance war bei Rauchern weniger stark ausgeprägt (~ 11 %)                                                                       |
| <b>Antikonvulsiva/Antiepileptika</b>                                  |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
| Carbamazepin                                                          | AUC von Carbamazepin ↑ (~ 46 %) bei Patienten mit refraktorischer partieller Epilepsie                                          | Erhöhte Carbamazepinspiegel.<br><br>Dies kann Carbamazepin- Nebenwirkungen wie Diplopie, Kopfschmerzen, Ataxie oder Schwindel/Benommenheit auslösen. |
|                                                                       | Senkung des Verapamilhydrochlorid- Plasmaspiegels                                                                               |                                                                                                                                                      |
| Phenytoin                                                             | Verapamil-Plasmakonzentrationen ↓                                                                                               |                                                                                                                                                      |
| <b>Antidepressiva</b>                                                 |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
| Imipramin                                                             | AUC von Imipramin ↑ (~ 15 %)                                                                                                    | Keine Auswirkung auf die Spiegel des aktiven Metaboliten Desipramin.                                                                                 |
|                                                                       | Erhöhung des Verapamilhydrochlorid- Plasmaspiegels                                                                              |                                                                                                                                                      |
| <b>Antidiabetika</b>                                                  |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
| Glibenclamid                                                          | c <sub>max</sub> (~ 28 %) und AUC von Glibenclamid ↑ (~ 26 %)                                                                   |                                                                                                                                                      |
|                                                                       | Erhöhung des Verapamilhydrochlorid- Plasmaspiegels                                                                              |                                                                                                                                                      |
| <b>Mittel gegen Gicht</b>                                             |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
| Colchicin                                                             | ↑ von AUC (~ 2,0-fach) und c <sub>max</sub> (~ 1,3-fach) von Colchicin                                                          | Reduktion der Colchicin-Dosis (Die gleichzeitige Einnahme von Colchicin mit Verapamilhydrochlorid wird nicht empfohlen).                             |
| <b>Antinfektiva</b>                                                   |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
| Clarithromycin                                                        | Möglicherweise ↑ der Verapamil-Spiegel.                                                                                         | Blutdrucksenkender Effekt möglicherweise verringert.                                                                                                 |
| Erythromycin                                                          | Möglicherweise ↑ der Verapamil-Spiegel.                                                                                         |                                                                                                                                                      |
| Rifampicin                                                            | Bei oraler Gabe von Verapamil ↓ der AUC (~ 97 %), c <sub>max</sub> (~ 94 %) und oralen Bioverfügbarkeit (~ 92 %) von Verapamil. |                                                                                                                                                      |
|                                                                       | Keine Änderung der PK bei intravenöser Gabe von Verapamil.                                                                      |                                                                                                                                                      |
| Telithromycin                                                         | Möglicherweise ↑ der Verapamil-Spiegel.                                                                                         |                                                                                                                                                      |
| <b>Antineoplastika</b>                                                |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
| Doxorubicin                                                           | Bei oraler Gabe von Verapamil ↑ der AUC (104 %) und c <sub>max</sub> (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.                                                                                                         |

| Mögliche Interaktionen, die mit dem CYP450-Enzymsystem zusammenhängen |                                                                                                                                                                         |                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 <sub>max</sub> von Buspiron ↑ (~ 3,4-fach)                                                                                                                    |                                                                                         |
|                                                                       | Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels                                                                                                                       |                                                                                         |
| Midazolam                                                             | AUC (~ 3-fach) und c <sub>max</sub> (~ 2-fach) von Midazolam ↑                                                                                                          |                                                                                         |
|                                                                       | Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels                                                                                                                       |                                                                                         |
| <b>Betablocker</b>                                                    |                                                                                                                                                                         |                                                                                         |
| Metoprolol                                                            | Bei Patienten mit Angina pectoris ↑ der AUC (~ 32,5 %) und c <sub>max</sub> (~ 41 %) von Metoprolol.                                                                    | Siehe Abschnitt 4.4                                                                     |
|                                                                       | Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels                                                                                                                       |                                                                                         |
| Propranolol                                                           | Bei Patienten mit Angina pectoris ↑ der AUC (~ 65 %) und c <sub>max</sub> (~ 94 %) von Propranolol.                                                                     |                                                                                         |
|                                                                       | Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels                                                                                                                       |                                                                                         |
| <b>Herzglykoside</b>                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                         |
| Digitoxin                                                             | ↓ der Gesamtklearance von Digitoxin (~ 27 %) sowie der extrarenalen Clearance (~ 29 %)                                                                                  |                                                                                         |
| Digoxin                                                               | Bei Gesunden: c <sub>max</sub> von Digoxin ↑ (~ 44 %), c <sub>12 h</sub> von Digoxin ↑ (~ 53 %), c <sub>SS</sub> von Digoxin ↑ (~ 44 %) und AUC von Digoxin ↑ (~ 50 %). | Reduzieren der Digoxin-Dosis. Siehe auch 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 <sub>SS</sub> , c <sub>max</sub> von Ciclosporin ↑ (~ 45 %)                                                                                                      |                                                                                         |
| Everolimus                                                            | Everolimus-AUC ↑ (~ 3,5-fach), c <sub>max</sub> ↑ (~ 2,3-fach), Verapamil: c <sub>trough</sub> ↑ (~ 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 <sub>max</sub> (~ 32 %) von Verapamil ↑                                                                          |                                                                                         |
| Simvastatin                                                           | AUC (~ 2,6-fach) und c <sub>max</sub> (~ 4,6-fach) von Simvastatin ↑                                                                                                    |                                                                                         |
| <b>Serotoninrezeptor-Agonisten</b>                                    |                                                                                                                                                                         |                                                                                         |
| Almotriptan                                                           | AUC (~ 20 %) und c <sub>max</sub> (~ 24 %) von Almotriptan ↑                                                                                                            |                                                                                         |
|                                                                       | Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels                                                                                                                       |                                                                                         |

| Mögliche Interaktionen, die mit dem CYP450-Enzymsystem zusammenhängen |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Begleitmedikation                                                     | Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation                                                                                          | Bemerkung                                                                                                                                                             |
| <b>Urikosurika</b>                                                    |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                       |
| Sulfinpyrazon                                                         | Orale Clearance von Verapamil<br>↑ (~ 3-fach), Bioverfügbarkeit ↓ (~ 60 %)                                                                         | Blutdrucksenkende Wirkung möglicherweise reduziert.                                                                                                                   |
|                                                                       | Keine Änderung der PK bei intravenöser Anwendung von Verapamil.                                                                                    |                                                                                                                                                                       |
| <b>Andere kardiale Behandlungsmittel</b>                              |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                       |
| Ivabradin                                                             | Die gleichzeitige Anwendung mit Ivabradin ist aufgrund der zusätzlichen Herzfrequenz senkenden Wirkung von Verapamil zu Ivabradin kontraindiziert. | Siehe Abschnitt 4.3.                                                                                                                                                  |
| <b>Andere</b>                                                         |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                       |
| Grapefruitsaft                                                        | ↑ der AUC von R- (~ 49 %) bzw. S-Verapamil (~ 37 %) ↑ der c <sub>max</sub> von R- (~ 75 %) bzw. S-Verapamil (~ 51 %)                               | Eliminationshalbwertszeit und renale Clearance nicht betroffen.<br>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 <sub>max</sub>                                            |                                                                                                                                                                       |

## 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.

### Andere direkte orale Antikoagulantien (DOACs)

Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp, wie Verapamil, können die Plasmakonzentration von DOACs in einem klinisch relevanten Ausmaß erhöhen. Insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren deuten einige Daten auf eine mögliche Zunahme des Blutungsrisikos hin. Bei gleichzeitiger Gabe mit Verapamil muss ggf. die Dosis der DOACs reduziert werden (siehe Dosieranweisungen in den informativen Texten der DOACs).

### 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.

## **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), Betarezeptorenblocker (z. B. Metoprolol, Propranolol), Inhalationsanästhetika**

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

Die gleichzeitige intravenöse Applikation von Betarezeptorenblockern darf bei Patienten während der Behandlung mit intravenösem 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).

## **Inhalationsanästhetika**

Wenn Inhalationsanästhetika und Calciumantagonisten wie Verapamilhydrochlorid Injektionslösung gleichzeitig verabreicht werden, sollten beide sorgfältig titriert werden, um eine übermäßige kardiovaskuläre Depression zu vermeiden.

Die zeitgleiche Gabe von Verapamil mit **Dabigatran** führt voraussichtlich zu höheren Konzentrationen von Dabigatran im Blut. Aufgrund eines Blutungsrisikos ist Vorsicht geboten. Wenn Dabigatranetexilat (150 mg) zusammen mit einer oralen Gabe von Verapamil verabreicht wird, waren die C<sub>max</sub>- und AUC-Werte von Dabigatran erhöht. Die Größenordnung dieser Veränderung ändert sich jedoch abhängig vom Zeitpunkt der Einnahme und Darreichungsform von Verapamil. Die Wirkung von Dabigatran war mit einer Verabreichung von retardiertem Verapamil 240 mg erhöht (C<sub>max</sub> ca. 90 % erhöht, AUC ca. 70 %).

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

## **Metformin**

Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil mit **Metformin** kann die Wirksamkeit von Metformin verringern.

## 4.6 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 VeraHEXAL injekt in der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

### Stillzeit

Die intravenöse Verabreichung von Verapamilhydrochlorid ist während der Stillzeit kontraindiziert, da der Wirkstoff in die Muttermilch 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 VeraHEXAL injekt 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

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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.

### Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Verapamil und aus Beobachtungen nach Markteinführung

| MedDRA-Systemorganklasse                 | häufig                                                          | gelegentlich                     | selten              | sehr selten | nicht bekannt                                                           |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems            |                                                                 |                                  |                     |             | Überempfindlichkeit                                                     |
| Erkrankungen des Nervensystems           | Schwindel- bzw. Benommenheitsgefühl, Kopfschmerzen, Neuropathie |                                  | Parästhesie, Tremor |             | extrapyramidale Symptome, Paralyse (Tetraparese) <sup>1</sup> , Krämpfe |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen    |                                                                 | Verminderung der Glukosetoleranz |                     |             | Hyperkaliämie                                                           |
| Psychiatrische Erkrankungen              | Nervosität                                                      |                                  | Somnolenz           |             |                                                                         |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths |                                                                 |                                  | Tinnitus            |             | Vertigo                                                                 |

| MedDRA-Systemorganklasse                                            | häufig                                                                                                                                                                              | gelegentlich                                                                                       | selten       | sehr selten                                                                                                                 | nicht bekannt                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Herzerkrankungen</b>                                             | Bradykardie, Entstehung einer Herzinsuffizienz bzw. Verschlimmerung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, übermäßiger Blutdruckabfall und/oder orthostatische Regulationsstörungen | Palpitationen, Tachykardie                                                                         |              |                                                                                                                             | AV-Block (I., II., III. Grades), Herzinsuffizienz, Sinusstillstand, Sinusbradykardie, Asystolie                                      |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                            | Flush, Hypotonie                                                                                                                                                                    |                                                                                                    |              |                                                                                                                             |                                                                                                                                      |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums          |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |              |                                                                                                                             | Bronchospasmus, Dyspnoe                                                                                                              |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes                            | Verstopfung, Übelkeit                                                                                                                                                               | abdominale Schmerzen                                                                               | Erbrechen    |                                                                                                                             | abdominale Beschwerden, Gingivahyperplasie, Ileus                                                                                    |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |                                                                                                                                                                                     | wahrscheinlich allergisch bedingte Hepatitis mit reversibler Erhöhung der leberspezifischen Enzyme |              |                                                                                                                             |                                                                                                                                      |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                  | Erythromelalgie                                                                                                                                                                     |                                                                                                    | Hyperhidrose | Photo-dermatitis                                                                                                            | Angioödem, Stevens-Johnson- Syndrom, Erythema multiforme, Alopezie, Juckreiz, Pruritus, Purpura, makulopapulöse Exantheme, Urtikaria |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>    |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |              | Verschlimmerung einer Myasthenia gravis, eines Lambert-Eaton-Syndroms und einer fortgeschrittenen Duchenne-Muskeldystrophie | Arthralgie, Muskelschwäche, Myalgie                                                                                                  |
| Erkrankungen der Niere und Harnwege                                 |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |              |                                                                                                                             | Niereninsuffizienz                                                                                                                   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse               |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |              |                                                                                                                             | Erektile Dysfunktion, Galaktorrhoe, Gynäkomastie                                                                                     |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | periphere Ödeme                                                                                                                                                                     | Müdigkeit                                                                                          |              |                                                                                                                             |                                                                                                                                      |
| <b>Untersuchungen</b>                                               |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |              |                                                                                                                             | 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: [www.bfarm.de](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 kontraktile Funktionsfähigkeit des Myokards (Altersabhängigkeit).

Folgende Symptome werden bei einer schweren Vergiftung mit Verapamil beobachtet:

Schwerer Blutdruckabfall, Herzinsuffizienz, bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen (z. B. junctionaler Rhythmus mit AV-Dissoziation und höhergradigem AV-Block), die zum Herz-Kreislauf-Schock und Herzstillstand führen können.

Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Hyperglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Hypoxie, kardiogener Schock mit Lungenödem, akutes Atemnotsyndrom, Beeinträchtigung der Nierenfunktion und Konvulsionen können auftreten. Über Todesfälle wurde gelegentlich berichtet.

### **Therapiemaßnahmen bei Überdosierung**

Therapeutisch stehen die Giftelimination 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 Plasmaeiweißbindung der Calcium-Antagonisten) werden 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 (z. B. Isoprenalin).

Als spezifisches Antidot gilt Calcium, z. B. 10-20 ml einer 10%igen Calciumgluconatlösung intravenös (2,25 bis 4,5 mmol), erforderlichenfalls wiederholt oder als Dauertropfinfusion (z. B. 5 mmol/Stunde).

Die Hypotonie als Folge von kardiogenem Schock und arterieller Vasodilatation wird mit Dopamin (bis 25 µg je kg Körpergewicht je Minute), Dobutamin (bis 15 µg je kg Körpergewicht je Minute), Epinephrin bzw. Norepinephrin behandelt. Die Dosierung dieser Medikamente orientiert sich allein an der erzielten Wirkung. Der Serum-Calciumspiegel sollte hochnormal bis leicht erhöht gehalten werden. In der Frühphase wird aufgrund der arteriellen Vasodilatation zusätzlich Flüssigkeit substituiert (Ringer- oder Natriumchloridlösung).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Calciumkanalblocker mit 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.

#### Distribution

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.

#### Metabolismus

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 Embryotoxizitätstudies, die nicht nach heutigem Standard durchgeführt wurden, traten bei Ratten und Kaninchen bis zur höchsten geprüften Dosierung (360 mg/m<sup>2</sup> bzw. 180 mg/m<sup>2</sup>) keine teratogenen Effekte auf. Bei der Ratte traten in der höchsten Dosis, die dem im humantherapeutischen Dosisbereich von 300 mg/m<sup>2</sup> entspricht, maternale Toxizität (reduzierte Futteraufnahme und Körpergewichtszunahme) und Embryotoxizität in Form von einer erhöhten Embryoletalität und Wachstumsretardierungen auf. Da beim Kaninchen die geprüfte höchste Dosis weit unterhalb der humantherapeutischen Dosis lag, ist die Relevanz der Studie unklar.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Natriumchlorid
- Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

VeraHEXAL injekt Injektionslösung ist inkompatibel mit alkalischen Lösungen (z. B. Hydrogencarbonat-Lösung), da es zur Ausfällung der Verapamilbase kommt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach Anbruch Rest verwerfen.



## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen mit je 2 ml Injektionslösung

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

7721.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

14. April 1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

29. April 2003

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2020

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig