

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Verapamil AL 40

Verapamilhydrochlorid 40 mg pro Filmtablette

Verapamil AL 80

Verapamilhydrochlorid 80 mg pro Filmtablette

Verapamil AL 120

Verapamilhydrochlorid 120 mg pro Filmtablette

Verapamil AL 240 retard

Verapamilhydrochlorid 240 mg pro Retardtablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Verapamil AL 40

1 Filmtablette enthält 40 mg Verapamilhydrochlorid.

Verapamil AL 80

1 Filmtablette enthält 80 mg Verapamilhydrochlorid.

Verapamil AL 120

1 Filmtablette enthält 120 mg Verapamilhydrochlorid.

Verapamil AL 240 retard

1 Retardtablette enthält 240 mg Verapamilhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 Retardtablette enthält 25,00 mg Lactose-Monohydrat und 40,59 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Verapamil AL 40/- 80

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette.

Verapamil AL 120

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit sternförmiger, einseitiger Bruchkerbe (Snap-Tab).

Die Tablette (Snap-Tab) kann in 3 gleiche Dosen geteilt werden.

Verapamil AL 240 retard

Retardtablette

Leicht grünliche, längliche Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in 2 gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische koronare Herzkrankheit:
 - Chronisch stabile Angina pectoris (Belastungsangina),
 - instabile Angina pectoris (Crescendoangina, Ruheangina),
 - vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina),
 - Angina pectoris bei Zustand nach Myokardinfarkt bei Patienten ohne Herzinsuffizienz, wenn Betarezeptorenblocker nicht angezeigt sind,

- Störungen der Herzschlagfolge bei:
 - paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie,
 - Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit schneller AV-Überleitung (außer bei WPW-Syndrom, siehe unter Abschnitt 4.3),
- Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Verapamilhydrochlorid, der Wirkstoff von Verapamil AL, 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 pro Tag.

Eine Tagesdosis von 480 mg sollte als Dauertherapie nicht überschritten werden; eine kurzfristige Erhöhung ist möglich.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Verapamil AL 40

Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht

Koronare Herzkrankheit, paroxysmale, supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern/Vorhofflattern

Die empfohlene Dosierung liegt bei (120 –) 240 mg – 480 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 3 – 4 Einzeldosen, entsprechend: 3- bis 4-mal täglich 1 Filmtablette Verapamil AL 40 (entspr. 120 mg – 160 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

Die Anwendung von Verapamil AL 40 ist angezeigt bei Patienten, bei denen eine ausreichende Wirksamkeit bereits nach niedrigen Dosen erwartet werden kann (z.B. bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder älteren Patienten).

Für höhere Dosierungen (z.B. 240 mg – 480 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) stehen Darreichungsformen mit geeigneten Wirkstoffstärken zur Verfügung.

Hypertonie

Die empfohlene Dosierung liegt bei (120 –) 240 mg – 360 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 3 Einzeldosen, entsprechend: 3-mal täglich 1 Filmtablette Verapamil AL 40 (entspr. 120 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

Die Anwendung von Verapamil AL 40 ist angezeigt bei Patienten, bei denen eine ausreichende Wirksamkeit bereits nach niedrigen Dosen erwartet werden kann (z.B. bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder älteren Patienten).

Für höhere Dosierungen (z.B. 240 mg – 360 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) stehen Darreichungsformen mit geeigneten Wirkstoffstärken zur Verfügung.

Kinder (nur bei Störungen der Herzschlagfolge)

Ältere Vorschulkinder bis 6 Jahre

Die empfohlene Dosierung liegt bei 80 mg – 120 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 2 – 3 Einzeldosen, entsprechend:

2- bis 3-mal täglich 1 Filmtablette Verapamil AL 40 (entspr. 80 mg – 120 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

Schulkinder 6 – 14 Jahre

Die empfohlene Dosierung liegt bei 80 mg – 360 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 2 – 4 Einzeldosen, entsprechend: 2- bis 4-mal täglich 1 – 2 Filmtabletten Verapamil AL 40 (entspr. 80 mg – 320 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

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

Verapamil AL 80

Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht

Koronare Herzkrankheit, paroxysmale, supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern/Vorhofflattern

Die empfohlene Dosierung liegt bei 240 mg – 480 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 3 – 4 Einzeldosen, entsprechend: 3- bis 4-mal täglich 1 Filmtablette Verapamil AL 80 (entspr. 240 mg – 320 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

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

Hypertonie

Die empfohlene Dosierung liegt bei 240 mg – 360 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 3 Einzeldosen, entsprechend: 3-mal täglich 1 Filmtablette Verapamil AL 80 (entspr. 240 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

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

Kinder (nur bei Störungen der Herzschlagfolge)

Ältere Vorschulkinder bis 6 Jahre

Die empfohlene Dosierung liegt bei 80 mg – 120 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 2 – 3 Einzeldosen.

Hierfür stehen Darreichungsformen mit geeigneter Wirkstoffstärke (40 mg Verapamilhydrochlorid) zur Verfügung.

Schulkinder 6 – 14 Jahre

Die empfohlene Dosierung liegt bei 80 mg – 360 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 2 – 4 Einzeldosen, entsprechend: 2- bis 4-mal täglich 1 Filmtablette Verapamil AL 80 (entspr. 160 mg – 320 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

Verapamil AL 80 wird angewendet, sofern mit niedrigeren Dosen (z.B. 80 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) keine ausreichende Wirkung erzielt wurde.

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

Verapamil AL 120

Bei Verapamil AL 120 handelt es sich um eine drittelbare Snap-Tab-Tablette, die es durch ihre Teilbarkeit ermöglicht, auch niedriger zu dosieren. Dadurch ist mit einer Tablettengröße die individuelle Einstellung des Patienten auf die für ihn notwendige Dosierung (zwischen 120 mg/Tag

und 360 (480) mg/Tag aufgeteilt auf 2–3 Dosen) möglich. Im Dosierungsbereich 240 mg–360 (480) mg pro Tag ist durch die Teilbarkeit eine individuellere Dosierung möglich.

Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht

Koronare Herzkrankheit, paroxysmale, supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern/Vorhofflattern

Die empfohlene Dosierung liegt bei 240 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 3–4 Einzeldosen, entsprechend: 3- bis 4-mal täglich 1 Filmtablette Verapamil AL 120 (entspr. 360 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

Verapamil AL 120 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–360 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 3 Einzeldosen, entsprechend: 3-mal täglich 1 Filmtablette Verapamil AL 120 (entspr. 360 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

Verapamil AL 120 wird angewendet, sofern mit niedrigeren Dosen (z.B. 240 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) keine ausreichende Wirkung erzielt wurde.

Kinder (nur bei Störungen der Herzschlagfolge)

Ältere Vorschulkinder bis 6 Jahre

Die empfohlene Dosierung liegt bei 80 mg–120 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 2–3 Einzeldosen.

Hierfür stehen Darreichungsformen mit geeigneter Wirkstoffstärke (40 mg Verapamilhydrochlorid) zur Verfügung.

Schulkinder 6–14 Jahre

Die empfohlene Dosierung liegt bei 80 mg–360 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 2–4 Einzeldosen, entsprechend: 2- bis 3-mal täglich 1 Filmtablette Verapamil AL 120 (entspr. 240 mg–360 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

Verapamil AL 120 wird angewendet, sofern mit niedrigeren Dosen (z.B. 80 mg–160 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) keine ausreichende Wirkung erzielt wurde.

Verapamil AL 240 retard

Kinder und Jugendliche:

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

Erwachsene über 50 kg Körpergewicht

Koronare Herzkrankheit, paroxysmale, supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern/Vorhofflattern

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

Hypertonie

Die empfohlene Dosierung liegt bei 240 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid

pro Tag in 1–2 Einzeldosen, entsprechend: 1-mal täglich morgens 1 Retardtablette Verapamil AL 240 retard (entspr. 240 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

Bei unzureichender Wirksamkeit zusätzlich ½ – 1 Retardtablette Verapamil AL 240 retard abends (entspr. 360 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

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- bis 3-mal täglich 40 mg Verapamilhydrochlorid, entspr. 80 mg–120 mg Verapamilhydrochlorid/Tag).

Art der Anwendung

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

Verapamil AL nicht im Liegen einnehmen.

Verapamil AL 120

Verapamil AL 120 Filmtabletten können, um die Einnahme zu erleichtern, auch geteilt werden.

Verapamil AL 120 Filmtabletten ermöglichen durch eine neue Tablettenform (Snap-Tab-Technologie) eine einfache und genaue Teilung der Tablette in 3 Bruchstücke zu je 40 mg Verapamil. Hierzu legt man die Tablette mit den Bruchkerben nach oben auf eine harte, flache Unterlage und teilt die Tablette durch Daumendruck. Die evtl. noch durch die Filmhülle zusammengehaltenen Bruchstücke können dann leicht voneinander getrennt werden.



Verapamil AL 240 retard

Bei diesem Arzneimittel ist der Wirkstoff in eine Matrix, eine Art Gerüst, eingebettet, aus der er nach und nach freigesetzt wird. Die leere Matrix wird z.T. scheinbar unverändert ausgeschieden. Dies hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Arzneimittels, da auch in diesen Fällen der Wirkstoff während der Darmpassage vollständig freigesetzt wurde.

Dauer der Anwendung

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 AL grundsätzlich nicht plötzlich, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Verapamil AL darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Herz-Kreislauf Schock,
- akutem Myokardinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz),
- ausgeprägten Reizleitungsstörungen (wie z.B. SA- bzw. AV-Block II. und III. Grades),
- Sinusknotensyndrom,
- manifester Herzinsuffizienz,
- Vorhofflimmern/-flattern und gleichzeitigem Vorliegen eines WPW-Syndroms (erhöhtes Risiko, eine Kammer tachykardie auszulösen),
- Kombination mit Ivabradin (siehe Abschnitt 4.5).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades,
- Hypotonie (weniger als 90 mmHg systolisch),
- Bradykardie (Puls unter 50 Schläge pro Minute),
- stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2),
- Erkrankungen mit beeinträchtigter neuromuskulärer Transmission (Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom, fortschrittliche Duchenne-Muskeldystrophie).

Arzneimittelwechselwirkungen

Verapamil ist Substrat und Inhibitor des Cytochroms P450 3A4. Bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin, welches über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert wird, kann Verapamil die Blutspiegel von Simvastatin erhöhen und dadurch kann das Risiko muskulärer Toxizität erhöht werden. Die Simvastatinosis sollte entsprechend angepasst werden (siehe Produktinformation des Herstellers) (siehe auch Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Verapamil AL 40/-80/-120

Verapamil AL 40/-80/-120 enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Verapamil AL 240 retard

Lactose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Verapamil AL 240 retard nicht einnehmen.

Natrium: Verapamil AL 240 retard enthält 40,59 mg Natrium pro Retardtablette, entsprechend 2,03% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieser Arzneimittel müssen beachtet werden:

Antiarrhythmika, Betarezeptorenblocker, 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 Verapamil AL nicht erfolgen (Ausnahme Intensivmedizin)(siehe auch unter Abschnitt 4.3).

Ivabradin

Die gleichzeitige Anwendung mit Ivabradin ist aufgrund der zusätzlichen Herzfrequenzsenkenden Wirkung von Verapamil kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren
Verstärkung des antihypertensiven Effekts.

Digoxin

Erhöhung der Digoxin-Plasmaspiegel aufgrund verminderter renaler Ausscheidung (vorsorglich auf Symptome einer Digoxin-Überdosierung achten und, falls notwendig, Reduktion der Glykosiddosis, evtl. nach Bestimmung der Digoxin-Plasmaspiegel).

Chinidin

Verstärkter Blutdruckabfall ist möglich, bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie kann das Auftreten eines Lungenödems möglich sein, Erhöhung des Chinidin-Plasmaspiegels.

Carbamazepin

Carbamazepin-Wirkung wird verstärkt, Zunahme der neurotoxischen Nebenwirkung.

Lithium

Wirkungsabschwächung von Lithium, Erhöhung der Neurotoxizität.

Muskelrelaxanzien

Mögliche Wirkungsverstärkung durch Verapamilhydrochlorid.

Acetylsalicylsäure

Verstärkte Blutungsneigung.

Dabigatran

Wenn orales Verapamil zusammen mit Dabigatranetexilat (150 mg), einem P-gp-Substrat, gegeben wurde, stiegen C_{max} und AUC von Dabigatran an, aber das Ausmaß dieser Änderung variiert in Abhängigkeit von der Zeit zwischen den Gaben der beiden Wirkstoffe und der Darreichungsform von Verapamil. Wenn 120 mg Verapamil in schnell freisetzender Darreichungsform eine Stunde vor einer Einzeldosis von Dabigatranetexilat gegeben wurde, erhöhte sich die C_{max} von Dabigatran um ca. 180% und die AUC um ca. 150%. Bei Gabe von Verapamil 2 Stunden nach Dabigatranetexilat wurde keine bedeutende Wechselwirkung beobachtet (Anstieg der C_{max} um ca. 10% und der AUC um ca. 20%). Die Gabe von 240 mg Verapamil in verzögert freisetzender Darreichungsform gleichzeitig mit Dabigatranetexilat führte zu einer erhöhten Dabigatran-Exposition (Anstieg der C_{max} um ca. 90% und der AUC um ca. 70%).

Eine engmaschige klinische Überwachung wird empfohlen, wenn Verapamil in Kombination mit Dabigatranetexilat angewendet wird und vor allem, wenn Blutungen auftreten, besonders bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionseinschränkung.

Ethanol

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

Wechselwirkungen aufgrund von Cytochrom P450 Isoenzym 3A4

Verapamilhydrochlorid wird in der Leber hauptsächlich durch das Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 metabolisiert und inhibiert dieses Enzym.

In diesem Zusammenhang müssen folgende Wechselwirkungen beachtet werden:

- Andere Inhibitoren des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 wie z.B. Azol-Fungistatika (z.B. Clotrimazol oder Ketoconazol), Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir oder Indinavir), Makrolide (z.B. Erythromycin oder Clarithromycin) und Cimetidin: Erhöhung des Verapamil-Plasmaspiegels und/oder der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel durch (gegenseitige) Beeinflussung des Abbaus.
- Induktoren des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 wie z.B. Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin: Senkung des Verapamil-Plasmaspiegels und Abschwächung der Wirkung von Verapamilhydrochlorid.
- Substrate des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 z.B. Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron oder Chinidin), CSE-Hemmer (z.B. Lovastatin oder Atorvastatin), Midazolam, Ciclosporin, Theophyllin, Prazosin: Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel.
- Simvastatin: 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).

Metformin

Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil und Metformin kann die Wirksamkeit von Metformin beeinträchtigen.

Hinweis:

Während der Anwendung von Verapamil AL sollten grapefruihaltige Speisen und Getränke gemieden werden. Grapefruit kann den Plasmaspiegel von Verapamil erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Verapamil 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.

Stillzeit

Verapamilhydrochlorid soll während der Stillzeit nicht eingenommen werden, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht (Milchkonzentration ca. 23% der mütterlichen Plasmakonzentration). 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 AL bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Verminderung der Glukosetoleranz.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Müdigkeit, Nervosität.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel bzw. Benommenheit, Parästhesien, Neuropathie und Tremor. Sehr selten: Extrapyramidale Symptome (Parkinson-Syndrom, Choreaathetose, dystone Syndrome): Bilden sich nach bisherigen Erfahrungen nach Absetzen von Verapamil AL zurück.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Herzerkrankungen

Häufig: Entstehung einer Herzinsuffizienz bzw. Verschlimmerung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, übermäßiger Blutdruckabfall und/oder orthostatische Regulationsstörungen, Sinusbradykardie, AV-Block I. Grades, Knöchelödeme, Flush, Hautrötung und Wärmegefühl. Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, AV-Block II. oder III. Grades. Sehr selten: Sinusstillstand mit Asystolie.

Verapamil AL

ALIUD PHARMA®

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Völlegefühl, Obstipation.

Gelegentlich: Erbrechen.

Sehr selten: Ileus, Gingivahyperplasie (Gingivitis, Blutung); bildet sich nach Absetzen von Verapamil AL zurück.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (allergische Reaktionen)

Häufig: Allergische Reaktionen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria, makulopapulöse Exantheme, Erythromelalgie.

Selten: Purpura.

Sehr selten: Angioneurotisches Ödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Photodermatitis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelschwäche.

Sehr selten: Verschlimmerung einer Myasthenia gravis, eines Lambert-Eaton-Syndroms und einer fortgeschrittenen Duchenne-Muskeldystrophie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz.

Selten: Gynäkomastie unter Langzeitbehandlung bei älteren Patienten: Bildet sich nach bisherigen Erfahrungen nach Absetzen von Verapamil AL zurück.

Sehr selten: Erhöhung der Prolaktinspiegel, Galaktorrhoe.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Kopfschmerzen.

Hinweis:

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die Intoxikationssymptome nach Vergiftungen mit Verapamilhydrochlorid verlaufen in Abhängigkeit von der zugeführten Menge, dem Zeitpunkt der Entgiftungsmaßnahmen

und der kontraktilen Funktionsfähigkeit des Myokards (Altersabhängigkeit).

Folgende Symptome werden bei einer schweren Vergiftung mit Verapamil beobachtet: Schwerer Blutdruckabfall, Herzinsuffizienz, bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen (z.B. junctionaler Rhythmus mit AV-Dissoziation und höhergradigem AV-Block), die zum Herz-Kreislauf-Schock und Herzstillstand führen können. Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Hyperglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Hypoxie, kardiogener Schock mit Lungenödem, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Konvulsionen und akutes Atemnotsyndrom. 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.

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. Norpinephrin behandelt. Die Dosierung dieser Medikamente orientiert sich allein an der gezielten Wirkung. Der Serum-Calciumspiegel sollte hochnormal bis leicht erhöht ge-

halten werden. In der Frühphase wird aufgrund der arteriellen Vasodilatation zusätzlich Flüssigkeit substituiert (Ringer- oder Natriumchloridlösung).

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumantagonist

ATC-Code: C08DA01

Verapamilhydrochlorid gehört zu der Gruppe der Calciumantagonisten. Diese Substanzen haben eine hemmende Wirkung auf den Calciumeinstrom durch Muskelzellmembranen. Verapamilhydrochlorid wirkt auch als Calciumantagonist an der glatten Muskulatur, insbesondere im Bereich der Gefäße und des Magen-Darm-Traktes. Der Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur äußert sich in einer Vasodilatation. Verapamilhydrochlorid hat als Calciumantagonist auch einen deutlichen Effekt auf das Myokard. Die Wirkung auf den AV-Knoten äußert sich in einer Verlängerung der Überleitungszeit. Im Bereich des Arbeitsmyokards kann es zu einem negativ inotropen Effekt kommen.

Beim Menschen verursacht 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

Nach oraler Gabe wird Verapamilhydrochlorid rasch zu 80–90% aus dem Dünndarm resorbiert. Die biologische Verfügbarkeit beträgt wegen eines ausgeprägten „First-Pass-Metabolismus“ nur ca. 20%. Bei oraler Gabe werden nach 1–2 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht. Verapamil wird zu etwa 90% an Plasmaproteine gebunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf mutagene Wirkungen von Verapamilhydrochlorid.

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Verapamil AL 40/- 80/- 120

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum.

Filmüberzug:

Glycerol, Hypromellose.

Verapamil AL 240 retard

Tablettenkern:

Natriumalginat, Povidon K30, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

Filmüberzug:

Algeldrat, Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.), Macrogol 4000, Natriumsulfat, Talkum, Chinolingelb (E 104), Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Verapamil AL 40/- 80/- 120

5 Jahre

Verapamil AL 240 retard

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verapamil AL 40/- 80/- 120

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Verapamil AL 40

Originalpackung mit 100 Filmtabletten

Verapamil AL 80

Originalpackung mit 30, 50 und 100 Filmtabletten

Verapamil AL 120

Originalpackung mit 50 und 100 Filmtabletten

Verapamil AL 240 retard

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 50 und 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen

Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

4577.00.00
4577.01.00
4577.02.00
31382.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Verapamil AL 40/- 80/- 120

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. Juli 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
05. Dezember 2003

Verapamil AL 240 retard

Datum der Erteilung der Zulassung:

08. Dezember 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

05. Dezember 2003

10. Stand der Information

Januar 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin