

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Isoptin® 80 mg

Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Verapamilhydrochlorid

Jede Filmtablette enthält 80 mg Verapamilhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Isoptin 80 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

FILMTABLETTE

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 oder Lown-Ganong-Levine-Syndrom, siehe unter Abschnitt 4.3)
- Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Verapamilhydrochlorid, der Wirkstoff von Isoptin, 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:

- **Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht:**

Koronare Herzkrankheit

Die empfohlene Dosierung liegt bei 240 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 3 bis 4 Einzeldosen, entsprechend:

3- bis 4-mal täglich 1 Filmtablette dieses Arzneimittels (entsprechend 240 mg–320 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag).

Für höhere Dosierungen (z. B. 360 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid/Tag) stehen

Darreichungsformen mit geeigneten Wirkstoffstärken zu Verfügung.

Hypertonie

Die empfohlene Dosierung liegt bei 240 mg–360 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 3 Einzeldosen, entsprechend:

3-mal täglich 1 Filmtablette dieses Arzneimittels (entsprechend 240 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag).

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

Paroxysmale, supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern/Vorhofflattern

Die empfohlene Dosierung liegt bei 240 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 3 bis 4 Einzeldosen, entsprechend:

3- bis 4-mal täglich 1 Filmtablette dieses Arzneimittels (entsprechend 240 mg–320 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag).

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

- **Kinder (nur bei Störungen der Herzschlagfolge):**

Ältere Vorschulkinder bis 6 Jahre:

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

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

Schulkinder 6–14 Jahre:

Die empfohlene Dosierung liegt bei 80 mg bis 360 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag in 2 bis 4 Einzeldosen, entsprechend:

2- bis 4-mal täglich 1 Filmtablette dieses Arzneimittels (entsprechend 160 mg–320 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag).

Dieses Arzneimittel wird angewendet, sofern mit niedrigeren Dosen (z. B. 80 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag) keine ausreichende Wirkung erzielt wurde.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die derzeit verfügbaren Informationen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Verapamilhydrochlorid sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht und unter engmaschiger Beobachtung angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Verapamilhydrochlorid pro Tag). Siehe auch Abschnitt 4.4.

Art und Dauer der Anwendung

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

Verapamil nicht im Liegen einnehmen.

Verapamil 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 grundsätzlich nicht plötzlich, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Isoptin 80 mg darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herz-Kreislauf-Schock
- ausgeprägten Reizleitungsstörungen (wie z. B. SA- bzw. AV-Block II. und III. Grades; außer bei Patienten mit Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (außer bei Patienten mit Herzschrittmacher)
- Herzinsuffizienz mit einer reduzierten Auswurf fraktion von weniger als 35 % und/oder einem Verschlussdruck von mehr als 20 mmHg (sofern nicht Folge einer supraventrikulären Tachykardie, die auf Verapamil anspricht)
- Vorhofflimmern/-flattern und gleichzeitigem Vorliegen akzessorischer Leitungsbahnen (z. B. WPW- oder Lown-Ganong-Levine-Syndrom). Bei diesen Patienten besteht bei Verapamilgabe ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kammer-tachykardie, einschließlich Kammerflimmern
- gleichzeitiger Gabe von Ivabradin (siehe auch Abschnitt 4.5)

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Akuter Myokardinfarkt

Bei akutem Myokardinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz) ist Verapamil nur mit Vorsicht anzuwenden.

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

Verapamil beeinflusst den AV- und den Sinusknoten 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 Verapamil und, falls erforderlich, das Ein-

leiten einer geeigneten Therapie notwendig macht.

Verapamil 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 Verapamil 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) erhält und Verapamil einnimmt, wurde eine asymptomatische Bradykardie (36 Schläge/Minute) mit einem wandernden atrialen Schrittmacher beobachtet.

Digoxin

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Verapamil ist die Digoxin-Dosis zu verringern (siehe auch Abschnitt 4.5).

Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz-Patienten mit einer Auswurfraction größer als 35 % sollten vor Beginn der Behandlung mit Verapamil kompensiert und währenddessen adäquat therapiert werden.

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

Siehe Abschnitt 4.5.

Erkrankungen mit beeinträchtigter neuromuskulärer Transmission

Verapamil 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).

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.

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, das 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 Tabelle auf Seite 3 enthält einige mögliche pharmakokinetische Interaktionen.

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.

Dabigatran

Wenn orales Verapamil zusammen mit Dabigatranetexilat (150 mg), einem Substrat von P-gp, verabreicht wurde, waren C_{max} und die AUC von Dabigatran erhöht, wobei aber der Umfang dieser Veränderungen vom Zeitabstand der Verabreichungen und der Formulierung des Verapamils abhing.

Wenn Verapamil 120 mg in schnell freisetzender Formulierung eine Stunde vor einer Einzeldosis von Dabigatranetexilat verabreicht wurde, waren C_{max} des Dabigatran um etwa 180 % und die AUC um etwa 150 % erhöht. Keine bedeutenden Wechselwirkungen wurden beobachtet, wenn Verapamil 2 Stunden nach Dabigatranetexilat verabreicht wurde (Erhöhung von C_{max} um ca. 10 % und der AUC um ca. 20 %).

Eine engmaschige klinische Überwachung wird empfohlen, wenn Verapamil mit Dabigatranetexilat kombiniert wird, insbesondere beim Auftreten von Blutungen, vor allem bei Patienten mit einer milden bis mäßigen Niereninsuffizienz.

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

Mögliche Interaktionen		
Begleitmedikation	Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation	Bemerkung
Alphablocker		
Prazosin	c_{max} von Prazosin ↑ (~ 40 %), kein Effekt auf die Halbwertszeit	additiver blutdrucksenkender Effekt
Terazosin	↑ der AUC (~ 24 %) und (25 %) von Terazosin	
Antiarrhythmika		
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. Bei Patienten mit einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie kann ein Lungenödem auftreten.
Amiodaron	Erhöhung des Amiodaron-Plasmaspiegels	
Antiasthmatika		
Theophyllin	orale und systemische Clearance ↓ um ~ 20 %	Die Reduktion der Clearance war bei Rauchern weniger stark ausgeprägt (~ 11 %).
Antikonvulsiva/Antiepileptika		
Carbamazepin	AUC von Carbamazepin ↑ (~ 46 %) bei Patienten mit refraktöser partieller Epilepsie	Erhöhte Carbamazepinspiegel. Dies kann Carbamazepin-Nebenwirkungen wie Diplopie, Kopfschmerzen, Ataxie oder Schwindel/Benommenheit auslösen.
	Senkung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Phenytoin	Verapamil-Plasmakonzentrationen ↓	
Antidepressiva		
Imipramin	AUC von Imipramin ↑ (~ 15 %)	Keine Auswirkung auf die Spiegel des aktiven Metaboliten Desipramin.
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Antidiabetika		
Glibenclamid	c_{max} (~ 28 %) und AUC von Glibenclamid ↑ (~ 26 %)	
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Metformin	Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil und Metformin kann die Wirksamkeit von Metformin beeinträchtigen.	
Mittel gegen Gicht		
Colchicin	↑ von AUC (~ 2,0-fach) und c_{max} (~ 1,3-fach) von Colchicin	Reduktion der Colchicin-Dosis (Die gleichzeitige Einnahme von Colchicin mit Verapamilhydrochlorid wird nicht empfohlen).
Antinfektiva		
Clarithromycin	Möglicherweise ↑ der Verapamil-Spiegel	
Erythromycin	Möglicherweise ↑ der Verapamil-Spiegel	
Rifampicin	Bei oraler Gabe von Verapamil ↓ der AUC (~ 97 %), c_{max} (~ 94 %) und oralen Bioverfügbarkeit (~ 92 %) von Verapamil	Blutdrucksenkender Effekt möglicherweise verringert.
	Keine Änderung der PK bei intravenöser Gabe von Verapamil	
Telithromycin	Möglicherweise ↑ der Verapamil-Spiegel	
Antineoplastika		
Doxorubicin	Bei oraler Gabe von Verapamil ↑ der AUC (104 %) und c_{max} (61 %) von Doxorubicin	Bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom.
	Keine signifikanten Änderungen der PK von Doxorubicin bei intravenöser Anwendung von Verapamil	Bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren.
Azol-Fungistatika		
Clotrimazol	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Ketoconazol	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Itraconazol	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Barbiturate		
Phenobarbital	Clearance von oralem Verapamil ↑ (~ 5-fach)	
Benzodiazepine und andere Anxiolytika		
Buspiron	AUC und c_{max} von Buspiron ↑ (~ 3,4-fach)	
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Midazolam	AUC (~ 3-fach) und c_{max} (~ 2-fach) von Midazolam ↑	
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	

Fortsetzung Tabelle

Mögliche Interaktionen		
Begleitmedikation	Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation	Bemerkung
Betablocker		
Metoprolol	Bei Patienten mit Angina pectoris ↑ der AUC (~ 32,5 %) und c_{max} (~ 41 %) von Metoprolol Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	Siehe Abschnitt 4.4.
Propranolol	Bei Patienten mit Angina pectoris ↑ der AUC (~ 65 %) und c_{max} (~ 94 %) von Propranolol Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Herzglykoside		
Digitoxin	↓ der Gesamtclearance von Digitoxin (~ 27 %) sowie der extrarenalen Clearance (~ 29 %)	
Digoxin	Bei Gesunden: c_{max} von Digoxin ↑ (~ 44 %), c_{12h} von Digoxin ↑ (~ 53 %), c_{SS} von Digoxin ↑ (~ 44 %) und AUC von Digoxin ↑ (~ 50 %)	Reduzieren der Digoxin-Dosis siehe auch 4.4).
H2-Rezeptor-Antagonisten		
Cimetidin	AUC von R- (~ 25 %) und S-Verapamil (~ 40 %) mit korrespondierender ↓ der Clearance von R- und S-Verapamil	Cimetidin reduziert die Verapamil-Clearance nach intravenöser Gabe von Verapamil.
Immunologika/Immunsuppressiva		
Ciclosporin	AUC, c_{SS} , c_{max} von Ciclosporin ↑ (~ 45 %)	
Everolimus	Everolimus-AUC ↑ (~ 3,5-fach), c_{max} ↑ (~ 2,3-fach), Verapamil: c_{trough} ↑ (~ 2,3-fach)	Möglicherweise Konzentrationsbestimmung und Dosisanpassung von Everolimus erforderlich.
Sirolimus	Sirolimus-AUC ↑ (~ 2,2-fach); S-Verapamil-AUC ↑ (~ 1,5-fach)	Möglicherweise Konzentrationsbestimmung und Dosisanpassung von Sirolimus erforderlich.
Tacrolimus	Tacrolimus-Spiegel möglicherweise ↑	
Lipidsenker/HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren		
Atorvastatin	Möglicher ↑ der Atorvastatin-Spiegel AUC von Verapamil ↑ (~ 43 %)	Weitere Informationen siehe unten.
Lovastatin	Möglicher ↑ der Lovastatin-Spiegel AUC (~ 63 %) und c_{max} (~ 32 %) von Verapamil ↑	
Simvastatin	AUC (~ 2,6-fach) und c_{max} (~ 4,6-fach) von Simvastatin ↑	
Serotoninrezeptor-Agonisten		
Almotriptan	AUC (~ 20 %) und c_{max} (~ 24 %) von Almotriptan ↑ Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Urikosurika		
Sulfipyrazon	Orale Clearance von Verapamil ↑ (~ 3-fach), Bioverfügbarkeit ↓ (~ 60 %) Keine Änderung der PK bei intravenöser Anwendung von Verapamil	Blutdrucksenkende Wirkung möglicherweise reduziert.
Andere kardiale Behandlungsmittel		
Ivabradin	Die gleichzeitige Anwendung mit Ivabradin ist aufgrund der zusätzlichen Herzfrequenz senkenden Wirkung von Verapamil zu Ivabradin kontraindiziert.	Siehe Abschnitt 4.3
Andere		
Grapefruitsaft	↑ der AUC von R- (~ 49 %) bzw. S-Verapamil (~ 37 %) ↑ der c_{max} von R- (~ 75 %) bzw. S-Verapamil (~ 51 %)	Eliminationshalbwertszeit und renale Clearance nicht betroffen. Während der Anwendung von Verapamil sollten grapefruit-haltige Speisen und Getränke gemieden werden.
Johanniskraut	↓ der AUC von R- (~ 78 %) bzw. S-Verapamil (~ 80 %) mit korrespondierender Senkung der c_{max}	

das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse erhöht. Die Simvastatindosis sollte entsprechend angepasst werden (siehe Produktinformation des Herstellers; siehe auch Abschnitt 4.4).

Fluvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin werden nicht über das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 metabolisiert. Eine Wechselwirkung mit Verapamil ist weniger wahrscheinlich.

Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren:

Verstärkung des antihypertensiven Effekts mit dem Risiko eines übermäßigen Blutdruckabfalls.

Antiarrhythmika (z. B. Flecainid, Disopyramid), 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 intravenösen Verapamilhydrochlorid nicht erfolgen (Ausnahme Intensivmedizin; siehe auch Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung intravenösen Verapamilhydrochlorids und antiadrenerger Wirkstoffe kann zu einer übermäßigen Blutdrucksenkung führen. Insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wie z. B. schwerer Kardiomyopathie, kongestiver Herzinsuffizienz oder kürzlich erlittenem Herzinfarkt stieg bei gleichzeitiger Verabreichung intravenöser Betablocker oder Disopyramid zusammen mit intravenösem Verapamil das Risiko für diese Nebenwirkungen an, da beide Substanzklassen die Myokardkontraktilität und AV-Überleitung unterdrücken (siehe auch Abschnitt 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Daher soll Verapamilhydrochlorid im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Eine Einnahme im dritten Trimenon der Schwangerschaft darf nur bei zwingender Indikation, unter Berücksichtigung des Risikos für Mutter und Kind, erfolgen.

Stillzeit

Verapamil geht in die Muttermilch über (Milchkonzentration ca. 23 % der mütterlichen Plasmakonzentration). Begrenzte

Humandaten nach oraler Einnahme haben gezeigt, dass der Säugling nur eine geringe Wirkstoffmenge aufnimmt (0,1 bis 1 % der mütterlichen Dosis) und daher die Einnahme von Verapamil mit dem Stillen möglicherweise vereinbar ist.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Wegen der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen beim Säugling sollte Verapamil während der Stillzeit jedoch nur dann verwendet werden, wenn dies für das Wohlergehen der Mutter unbedingt notwendig ist.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Verapamilhydrochlorid in Einzelfällen Hyperprolaktinämie und Galaktorrhoe verursachen kann.

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

Die Behandlung mit Verapamil 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 Alkoholeffekte 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.

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

Selten: kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen

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

Siehe Tabelle auf Seite 6

Hinweis

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

Bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wie z. B. schwerer Kardiomyopathie, kongestiver Herzinsuffizienz oder kürzlich erlittenem Herzinfarkt stieg bei gleichzeitiger Verabreichung intravenöser Betablocker oder Disopyramid zusammen mit intravenösem Verapamil das Risiko schwerwiegende Nebenwirkungen an, da beide Substanzklassen eine kardiodepressive Wirkung haben (siehe auch Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Die Intoxikationssymptome nach Vergiftungen mit Verapamilhydrochlorid verlaufen in Abhängigkeit von der zugeführten Menge, dem Zeitpunkt der Entgiftungsmaßnahmen und der kontraktilen Funktionsfähigkeit des Myokards (Altersabhängigkeit).

Folgende Symptome werden bei einer schweren Vergiftung mit Verapamil beobachtet:

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

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

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

Isoptin® 80 mg Filmtabletten



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) ¹ , Krämpfe
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderung der Glukosetoleranz			Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Nervosität		Somnolenz		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		Vertigo
Herzerkrankungen	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
Gefäßerkrankungen	Flush, Hypotonie				
Erkrankungen der Atemwege , des Brustraums und Mediastinums					Bronchospasmus, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Verstopfung, Übelkeit	Abdominale Schmerzen	Erbrechen		Abdominale Beschwerden, Gingivahyperplasie, Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen		Wahrscheinlich allergisch bedingte Hepatitis mit reversibler Erhöhung der leberspezifischen Enzyme			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythromelalgie		Hyperhidrose	Photodermatitis	Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Alopezie, Juckreiz, Pruritus, Purpura, makulopapulöse Exantheme, Urtikaria
Skelettmuskulatur- , Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Verschlimmerung einer <i>Myasthenia gravis</i> , 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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Müdigkeit			
Untersuchungen					Prolaktinwerte im Blut erhöht

¹ Es gab einen einzelnen Postmarketing-Bericht über Paralyse (Tetraparese) in Verbindung mit der gemeinsamen Anwendung von Verapamil und Colchicin. Dies könnte dadurch verursacht worden sein, dass Colchicin infolge der Hemmung von CYP3A4 und P-gp durch Verapamil die Blut-Hirn-Schranke passiert hat. Siehe auch Abschnitt 4.5.

indiziert, wie induziertes Erbrechen, Absaugen von Magen- und Dünndarminhalt unter endoskopischer Kontrolle, Darmspülung, Abführen, hohe Einläufe.

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

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

Spezifische Maßnahmen:

Beseitigung von kardiodepressorischen Effekten, von Hypotonie und Bradykardie.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden symptomatisch mit Atropin und/oder Beta-Sympathomimetika (Isoprenalin, Orciprenalin) behandelt, bei bedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen ist eine temporäre Schrittmachertherapie erforderlich. Eine Asystolie sollte mit den üblichen Methoden behandelt werden, einschließlich betaadrenerger Stimulation (Isoprenalin).

Als spezifisches Antidot gilt Calcium, z. B. 10 bis 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-Calcium-Spiegel 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 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 Arbeitsmyo-

kards kann es zu einem negativ inotropen Effekt kommen.

Beim Menschen verursacht Verapamilhydrochlorid infolge der Vasodilatation eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes. Es kommt zu keiner reflektorischen Zunahme des Herzminutenvolumens. Dementsprechend sinkt der Blutdruck.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verapamilhydrochlorid ist ein Racemat aus gleichen Anteilen des R- und des S-Enantiomers. Verapamil wird weitgehend verstoffwechselt. Norverapamil ist einer von 12 Metaboliten, die im Urin detektiert werden können; es hat 10 bis 20 % der pharmakologischen Aktivität von Verapamil und macht 6 % des ausgeschiedenen Wirkstoffes aus.

Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Norverapamil und Verapamil sind vergleichbar. Nach mehrmals täglicher Gabe wird der Steady State nach drei bis vier Tagen erreicht.

Resorption

Nach oraler Gabe werden mehr als 90 % des Verapamils schnell aus dem Dünndarm resorbiert. Die mittlere systemische Verfügbarkeit der unveränderten Substanz nach einer Einzelgabe von nicht retardiertem Verapamil beträgt 22 %, bei retardiertem Verapamil sind es etwa 32 %; der Grund ist ein ausgeprägter hepatischer First-pass-Effekt.

Die Bioverfügbarkeit bei wiederholter Gabe ist etwa zwei Mal höher. Nach Gabe von nicht retardiertem Verapamil werden die maximalen Plasmaspiegel nach ein bis zwei Stunden erreicht, nach Gabe von retardiertem Verapamil nach vier bis fünf Stunden. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Norverapamil werden nach einer Stunde (nicht retardiert) bzw. nach fünf Stunden (retardiert) erreicht.

Die Einnahme mit einer Mahlzeit hat keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von Verapamil.

Verteilung

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

Biotransformation

Verapamil wird 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 Wirkstoffes 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/m² bzw. 180 mg/m²) keine teratogenen Effekte auf. Bei der Ratte traten in der höchsten Dosis, die dem im humantherapeutischen Dosisbereich von 300 mg/m² entspricht, maternale Toxizität (reduzierte Futtermittel- und Körpergewichtszunahme) und Embryotoxizität in Form von einer erhöhten Embryoletalität und Wachstumsretardie-

rungen 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

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat; Croscarmellose-Natrium; hochdisperses Siliciumdioxid; Hypromellose; Macrogol 6000; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); mikrokristalline Cellulose; Natriumdodecylsulfat; Talkum; Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit	20 Filmtabletten
Originalpackung mit	50 Filmtabletten
Originalpackung mit	100 Filmtabletten
Klinikpackung mit	40 Filmtabletten
Klinikpackung mit	160 (4 × 40) Filmtabletten
Klinikpackung mit	200 (5 × 40) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatri Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

3239.02.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. August 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt