

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Isoptin® Injektionslösung
Isoptin® Infusionslösungskonzentrat
Wirkstoff: Verapamilhydrochlorid

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Calcium-Antagonist

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

Isoptin Injektionslösung:
1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 5 mg Verapamilhydrochlorid.

Isoptin Infusionslösungskonzentrat:
1 Ampulle mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Verapamilhydrochlorid.

3.3 Sonstige Bestandteile

Isoptin Injektionslösung:
Natriumchlorid, Salzsäure 36 %, Wasser für Injektionszwecke.

Isoptin Infusionslösungskonzentrat:
Natriumchlorid, Salzsäure 36 %, Wasser für Injektionszwecke.

4. Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Störungen der Herzschlagfolge bei:

- paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie
- Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit schneller AV-Überleitung (außer beim WPW-Syndrom, s. „Gegenanzeigen“).

Zur Initialbehandlung bei instabiler Angina pectoris, wenn Nitrate und/oder Betarezeptorenblocker nicht angezeigt sind.

5. Gegenanzeigen

Isoptin Injektionslösung und Isoptin Infusionslösungskonzentrat dürfen nicht angewendet werden bei:

- Herz-Kreislauf-Schock
- akutem Herzinfarkt 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).
- Die intravenöse Applikation von Isoptin Injektionslösung und Isoptin Infusionslösungskonzentrat darf bei Patienten unter Betarezeptorenblockertherapie nicht angewendet werden (Ausnahme Intensivmedizin).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades

- Hypotonie (weniger als 90 mmHg systolisch)
- Bradykardie (Puls unter 50 Schlägen pro Minute)
- stark eingeschränkter Leberfunktion (s. Dosierung)
- Erkrankungen mit beeinträchtigter neuromuskulärer Transmission (Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom, fortgeschrittene Duchenne-Muskeldystrophie)
- ventrikulären Tachykardien mit breitem QRS-Komplex (> 0,12 s).
- Bei akuter Koronarinsuffizienz soll die intravenöse Anwendung unter sorgfältiger Indikationsstellung (Ausschluß eines Myokardinfarkts) und strenger Überwachung erfolgen.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

In der Schwangerschaft und Stillzeit darf Verapamilhydrochlorid nicht intravenös verabreicht werden. Bei zwingender Indikation in der Stillzeit muß für die Dauer der Behandlung das Stillen unterbrochen werden (s. a. Ziffer 13 und 14).

6. Nebenwirkungen

Bei der Anwendung von Isoptin Injektionslösung und Isoptin Infusionslösungskonzentrat können Nebenwirkungen in bezug auf die Erregungsleitung im Herzen (AV-Blockierungen) und die Herzfrequenz (Sinusbradykardie, Sinusstillstand mit Asystolie) auftreten.

Gelegentlich kann sich eine Herzinsuffizienz entwickeln oder eine vorbestehende Herzinsuffizienz verschlechtern.

Gleichfalls gelegentlich kommt es zu einem übermäßigen Blutdruckabfall und/oder orthostatischen Regulationsstörungen.

In seltenen Fällen sind unter Therapie mit Verapamilhydrochlorid auch Symptome wie Herzklopfen (Palpitationen) und erhöhte Herzschlagfolge (Tachykardie) beschrieben worden.

Hinweis:

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

Gelegentlich kommt es zu Kopfschmerzen, Nervosität, Schwindel bzw. Benommenheit, Müdigkeit, Mißempfindungen, wie Kribbeln, Taubsein (Parästhesien, Neuropathie) und Zittern (Tremor), Flush, Hautrötung und Wärmegefühl, selten zu Ohrensausen (Tinnitus). In Einzelfällen kann es zu extrapyramidalen Symptomen (Parkinson-Syndrom, Choreoathetose, dystone Syndrome) kommen, die sich nach bisherigen Erfahrungen nach Absetzen des Medikaments zurückbilden. Periphere Ödeme aufgrund lokaler arteriöler Dilatation können auftreten.

Sehr selten kann es zu Muskelschwäche bzw. zu Muskel- oder Gelenkschmerzen kommen. Einige Einzelbeobachtungen über eine Verschlimmerung einer Myasthenia gravis, eines Lambert-Eaton-Syndroms und einer fortgeschrittenen Duchenne-Muskeldystrophie liegen vor.

Häufig treten aufgrund verzögerter Darmpassage Übelkeit (selten Erbrechen [Vomitus]), Völlegefühl oder Obstipation, in Einzelfällen bis zum Ileus, auf. Relevante Verminderungen der Glucosetoleranz sind selten.

Gelegentlich treten allergische Reaktionen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria, makulopapulöse Exantheme, Erythromelalgie und selten Bronchospasmus auf.

Einige Einzelbeobachtungen von angioneurotischem Ödem und Stevens-Johnson-Syndrom liegen vor.

Selten wurde eine reversible Erhöhung der leberspezifischen Enzyme, wahrscheinlich als Ausdruck einer allergischen Hepatitis, beobachtet.

Sehr selten traten Fälle von punkt- oder fleckförmigen Haut- bzw. Schleimhautblutungen (Purpura) auf. Einzelfälle von sonnenbrandähnlichen Hautreaktionen (Photodermatitis) wurden berichtet.

In Einzelfällen kann es zu einer Gingivahyperplasie (Gingivitis, Blutung) kommen, die sich nach Absetzen des Medikamentes zurückbildet.

Selten wurde über Impotenz berichtet. Bei älteren Patienten wurde in sehr seltenen Fällen unter Langzeitbehandlung eine Gynäkomastie beobachtet, die sich nach bisherigen Erfahrungen nach Absetzen des Medikamentes zurückgebildet hat. Erhöhung der Prolaktinspiegel wurden beschrieben, ebenso Einzelfälle von Milchfluß (Galaktorrhö).

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Hinweis:

Isoptin Infusionslösungskonzentrat mit 50 mg Wirkstoff/20 ml ist ausschließlich für die intravenöse Dauertropfinfusion bestimmt. Eine intravenöse Injektion des gesamten Ampulleninhaltes kann durch die daraus resultierende Überdosierung von Verapamilhydrochlorid zu schweren, evtl. lebensbedrohlichen kardiovaskulären Störungen führen.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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)
Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren	Verstärkung des antihypertensiven Effekts

Digoxin	Erhöhung der Digoxinplasmaspiegel aufgrund verminderter renaler Ausscheidung (vorsorglich auf Symptome einer Digoxinüberdosierung achten und, falls notwendig, Reduktion der Glykosiddosis, evtl. nach Bestimmung der Digoxinplasmaspiegel)
Chinidin	verstärkter Blutdruckabfall ist möglich, bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie kann das Auftreten eines Lungenödems möglich sein, Erhöhung des Chinidinplasmaspiegels
Carbamazepin	Carbamazepinwirkung wird verstärkt, Zunahme der neurotoxischen Nebenwirkung
Cimetidin	Erhöhung der Verapamilhydrochloridplasmaspiegel möglich
Lithium	Wirkungsabschwächung von Lithium, Erhöhung der Neurotoxizität
Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital	Senkung des Plasmaspiegels und Abschwächung der Wirkung von Verapamilhydrochlorid
Theophyllin	Erhöhung der Theophyllinplasmaspiegel
Prazosin	Erhöhung der Prazosinplasmaspiegel
Cyclosporin	Erhöhung der Cyclosporinplasmaspiegel
Midazolam	Erhöhung der Midazolamplasmaspiegel
Acetylsalicylsäure	verstärkte Blutungsneigung
Muskelrelaxanzien	mögliche Wirkungsverstärkung durch Verapamilhydrochlorid
Ethanol (Alkohol)	Verzögerung des Ethanolabbaus und Erhöhung der Ethanolplasmaspiegel, somit Verstärkung der Alkoholwirkung durch Isoptin Injektionslösung und Isoptin Infusionslösungskonzentrat

Während der Anwendung von Isoptin Injektionslösung und Isoptin Infusionslösungskonzentrat sollten grapefruihaltige Speisen oder Getränke gemieden werden. Grapefruit kann den Plasmaspiegel von Verapamilhydrochlorid erhöhen.

8. Warnhinweise

keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Isoptin Injektionslösung und Isoptin Infusionslösungskonzentrat sind inkompatibel mit alkalischen Lösungen (z. B. Hydrogen-

carbonatlösung), da es zur Ausfällung der Verapamilbase kommt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Richtdosen für **Erwachsene und Jugendliche über 50 kg Körpergewicht**:

Initialdosis 5 mg Verapamilhydrochlorid (entsprechend 2 ml Isoptin Injektionslösung), ggf. nach 5–10 Minuten weitere 5 mg Verapamilhydrochlorid.

Falls erforderlich, kann eine anschließende Dauertropfinfusion von 5–10 mg Verapamilhydrochlorid/Stunde in isotonischer Natriumchlorid-, 5%iger Glucoselösung oder anderen geeigneten Lösungen (pH <6,5) erfolgen, im Durchschnitt bis zu einer Gesamtdosis von 100 mg Verapamilhydrochlorid/Tag.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die biologische Verfügbarkeit von Verapamilhydrochlorid erheblich zunehmen. Deshalb sollte bei diesen Patienten die Dosierung mit besonderer Sorgfalt eingestellt werden.

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.

Neugeborene	0,75–1,0 mg	Verapamilhydrochlorid entspr. 0,3–0,4 ml Isoptin Injektionslösung
Säuglinge	0,75–2,0 mg	Verapamilhydrochlorid entspr. 0,3–0,8 ml Isoptin Injektionslösung
1–5 Jahre	2,0–3,0 mg	Verapamilhydrochlorid entspr. 0,8–1,2 ml Isoptin Injektionslösung
6–14 Jahre	2,5–5,0 mg	Verapamilhydrochlorid entspr. 1,0–2,0 ml Isoptin Injektionslösung

Die Injektion soll jeweils nur bis zum Wirkungseintritt erfolgen.

Intravenöse Infusion:

Mit 0,05–0,1 mg Verapamilhydrochlorid/kg/ Stunde beginnen und bei mangelnder Wirkung diese Dosis in Abständen von 30–60 Minuten auf das Doppelte bis Mehrfache steigern. Die durchschnittliche Gesamtdosis beträgt bis zu 1,5 mg Verapamilhydrochlorid/kg/Tag.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die intravenöse Injektion sollte langsam (Injektionsdauer mindestens 2 min) unter Beobachtung des Patienten, möglichst unter EKG- und Blutdruckkontrolle, erfolgen.

Hinweis:

Isoptin Infusionslösungskonzentrat mit 50 mg Wirkstoff/20 ml ist ausschließlich für die intravenöse Dauertropfinfusion bestimmt, die unter Beobachtung des Patienten, möglichst unter EKG- und Blutdruckkontrolle, erfolgen sollte.

Eine intravenöse Injektion des gesamten Ampulleninhaltes kann durch die daraus resultierende Überdosierung von Verapamilhydrochlorid zu schweren, evtl. lebensbedrohlichen kardiovaskulären Störungen führen.

Wird die Therapie der instabilen Angina pectoris mit intravenösem Isoptin begonnen, sollte sobald wie möglich auf eine orale Isoptin-Therapie umgestellt werden.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) 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 Verapamilhydrochlorid beobachtet:

Bewußtseinstäubung bis zum Koma, Blutdruckabfall, bradykarde Herzrhythmusstörungen, tachykarde Herzrhythmusstörungen, Hyperglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Hypoxie, kardiogener Schock mit Lungenödem.

b) 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. Schrittmachtherapie.

Spezifische Maßnahmen:

Beseitigung von kardiodepressorischen Effekten, von Hypotonie und Bradykardie.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden symptomatisch mit Atropin und/oder Betasympathomimetika (Isoprenalin, Orciprenalin) behandelt, bei bedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen ist eine temporäre Schrittmachtherapie erforderlich.

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

Die Hypotonie als Folge von kardiogenem Schock und arterieller Vasodilatation wird mit Dopamin (bis 25 µg je kg Körpergewicht je Minute), Dobutamin (bis 15 µg je kg Körpergewicht je Minute), Epinephrin bzw. Nor-epinephrin behandelt. Die Dosierung dieser Medikamente orientiert sich allein an der erzielten Wirkung. Der Serumcalciumspiegel sollte hochnormal bis leicht erhöht gehalten werden. In der Frühphase wird aufgrund der arteriellen Vasodilatation zusätzlich Flüssigkeit substituiert (Ringer- oder Kochsalzlösung).

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

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-Trakts. 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 negativen inotropen Effekt kommen.

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

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Lokale Verträglichkeit: Isoptin Injektionslösung und Isoptin Infusionslösungskonzentrat sind bei streng intravenöser Gabe lokal verträglich. Beim Hund wurde nach intramuskulärer, intraarterieller bzw. paravenöser Injektion eine geringgradige lokale Reaktion beobachtet.

a) Akute Toxizität

Die Prüfung auf die akute Toxizität von Verapamilhydrochlorid wurde an verschiedenen Tierspezies durchgeführt.

Die mittlere akute Toxizität (LD₅₀ in mg/kg KG) war:

	i.v.	i.p.	s.c.	p.o.
Ratte	16	67	107	114
Maus	8	68	68	163
Meerschweinchen	—	—	—	140

Die LD₅₀ (tödliche Dosis 50) im herkömmlichen Sinn ist die errechnete Dosis, nach deren Anwendung der Tod von 50 % der behandelten Tiere zu erwarten ist.

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. In hohen Dosisberei-

chen (30 mg/kg KG und höher) verursachte Verapamilhydrochlorid lenticuläre und/oder Nahtlinienveränderungen sowie Katarakte am Auge des Beagle-Hundes. Diese Veränderungen traten bei keiner anderen Tierspezies auf. Die Entwicklung einer Katarakt durch Verapamilhydrochlorid am Menschen wurde bisher nicht berichtet.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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 Potential von Verapamilhydrochlorid.

d) Reproduktionstoxizität

Embryotoxizitätsstudien an zwei Tierspezies haben bis zu Tagesdosen von 15 mg/kg KG (Kaninchen) bzw. 60 mg/kg KG (Ratte) keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben.

Bei der Ratte traten jedoch bei dieser bereits im maternaltoxischen Bereich liegenden Dosis embryotoxische Wirkungen (Embryoletalität, Wachstumsretardierungen) auf.

13.3 Pharmakokinetik

Verapamilhydrochlorid wird zu etwa 90 % an Plasmaproteine gebunden.

Die Substanz wird in hohem Maße zu einer Vielzahl von Metaboliten verstoffwechselt, von denen nur das Norverapamil eine geringe Wirksamkeit besitzt, die im Vergleich zur Muttersubstanz bei 20 % liegt. Die Eliminationshalbwertszeit von Verapamilhydrochlorid liegt bei 3–7 Stunden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen. Verapamilhydrochlorid wird zu etwa 70 % mit dem Urin überwiegend als Metaboliten ausgeschieden, der unveränderte Anteil liegt bei 3–4 %. Folglich wird die Pharmakokinetik von Verapamilhydrochlorid durch renale Insuffizienz nicht beeinflusst. Mit den Fäzes werden etwa 16 % der verabreichten Dosis eliminiert.

14. Sonstige Hinweise

Anwendung in der Schwangerschaft und in der Stillzeit:

Verapamilhydrochlorid ist plazentagängig. Die Plasmakonzentration im Nabelvenenblut beträgt 20–92 % der Plasmakonzentration des mütterlichen Blutes.

Nachteilige Folgen für die Neugeborenen wurden bei einer Anwendung nahe am Geburtstermin nicht beschrieben, jedoch ist die Fallzahl zu gering, um die Unbedenklichkeit dieser Anwendung zu belegen. Erfahrungen mit der Anwendung im 1. und 2. Trimester der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Verapamilhydrochlorid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (Milchkonzentration ca. 23 % der mütterlichen Plasmakonzentration). Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß Verapamilhydrochlorid in Einzelfällen die Prolaktinsekretion steigern und eine Galaktorrhö auslösen kann.

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Isoptin Infusionslösungskonzentrat:

Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses oder nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung: Gebrauchsfertige Zubereitungen mit isotonischer Natriumchlorid-, 5%iger Glucoselösung oder anderen geeigneten Lösungen (pH < 6,5) sind nach Herstellung bei Raumtemperatur 48 Stunden haltbar.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

keine

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Isoptin Injektionslösung:

Originalpackung mit 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung N1
Klinikpackung mit 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung
Klinikpackung mit 50 (10 × 5) Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

Isoptin Infusionslösungskonzentrat:

Klinikpackung mit 5 Ampullen zu 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Klinikpackung mit 10 (2 × 5) Ampullen zu 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

18. Stand der Information

November 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Abbott GmbH & Co. KG,
Vertriebslinie Knoll
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Telefon: (06122) 58-0
Telefax: (06122) 58-1244

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf