

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Veramex retard 240 mg
Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 240 mg Verapamilhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose (siehe Abschnitt 4.4).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Weiß, ovale, oblonge Retardtablette mit einer Länge von etwa 16,7 mm und Kerben auf beiden Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. 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.
2. Störungen der Herzschlagfolge bei:
 - paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie
 - Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit schneller AV-Überleitung (außer bei WPW-Syndrom oder Lown-Ganong-Levine-Syndrom, siehe Abschnitt 4.3).
3. Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Verapamilhydrochlorid, der Wirkstoff von Veramex retard 240 mg, 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 in 2 Einzeldosen, entsprechend:

2-mal täglich 1 Retardtablette Veramex retard 240 mg (entsprechend 480 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag). Für Dosen von 240 mg pro Tag (entsprechend 2-mal täglich 120 mg Verapamilhydrochlorid) stehen Retardtabletten mit 120 mg Verapamilhydrochlorid zur Verfügung.

Hypertonie

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

1-mal täglich morgens 1 Retardtablette Veramex retard 240 mg (entsprechend 240 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag).

Bei unzureichender Wirksamkeit zusätzlich 1 Retardtablette mit 120 mg Verapamilhydrochlorid bis 1 Retardtablette Veramex retard 240 mg abends (entsprechend 360 mg–480 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag).

Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern/Vorhofflattern

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

2-mal täglich 1 Retardtablette Veramex retard 240 mg (entsprechend 480 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag). Für Dosen von 240 mg pro Tag (entsprechend 2-mal täglich 120 mg Verapamilhydrochlorid) stehen Retardtabletten mit 120 mg Verapamilhydrochlorid 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 Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

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

Veramex retard 240 mg nicht im Liegen einnehmen.

Verapamilhydrochlorid darf bei Patienten mit Angina Pectoris nach Myokardinfarkt erst 7 Tage nach dem akuten Infarkt ereignis eingesetzt werden.

Die Dauer der Anwendung ist nicht begrenzt.

Nach einer längeren Therapie sollte Veramex retard 240 mg grundsätzlich nicht plötzlich, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herz-Kreislauf-Schock
- akuter Myokardinfarkt mit Komplikationen (Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz)
- ausgeprägte 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 Auswurffraktion 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
- Gleichzeitige Gabe von Ivabradin (siehe Abschnitt 4.5)

Die gleichzeitige intravenöse Applikation von Betarezeptorenblockern darf bei Patienten während der Behandlung mit Veramex retard 240 mg nicht erfolgen (Ausnahme Intensivmedizin) (siehe 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 Schlägen pro Minute)
- stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)
- Erkrankungen mit beeinträchtigter neuromuskulärer Transmission (Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom, fortgeschrittene Duchenne-Muskeldystrophie).

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

Verapamil 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 Verapamil und, falls erforderlich, das Einleiten 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 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 Abschnitt 4.5).

Bei einem Patienten, der gleichzeitig Augentropfen mit Timolol (einem Betablocker) erhielt und Verapamil einnahm, wurde eine asymptomatische Bradykardie (36 Schläge/Minute) mit einem wandernden atrialen Schrittmacher beobachtet.

Digoxin

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

Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz-Patienten mit einer Auswurffraktion 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 HinweiseBesondere Patientengruppen*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Obwohl in Vergleichsstudien zuverlässig gezeigt wurde, dass die beeinträchtigte Nierenfunktion bei Patienten mit terminalem Nierenversagen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Verapamil hat, legen einzelne Fallberichte nahe, dass Verapamil bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion nur mit Vorsicht und unter sorgfältiger Überwachung (EKG, Blutdruck) angewendet werden sollte. Verapamil kann nicht mittels Hämodialyse entfernt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion nur mit Vorsicht anwenden (siehe auch Hinweise zur eingeschränkten Leberfunktion im Abschnitt 4.2).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Veramex retard 240 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Verapamil durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C18 metabolisiert wird. Verapamil hemmt CYP3A4 und P-Glycoprotein (P-gp).

Für Inhibitoren von CYP3A4, die erhöhte Plasmaspiegel von Verapamilhydrochlorid verursachen, wurden klinisch signifikante Interaktionen gemeldet; Induktoren von CYP3A4 hingegen haben die Plasmaspiegel von Verapamilhydrochlorid gesenkt. Patienten sollten daher hinsichtlich Wechselwirkungen beobachtet werden.

Die folgende Tabelle enthält einige mögliche pharmakokinetische Interaktionen:

Mögliche Interaktionen		
Begleitmedikation	Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation	Bemerkung
<i>Alphablocker</i>		

Mögliche Interaktionen		
Begleitmedikation	Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation	Bemerkung
Prazosin	c_{\max} von Prazosin \uparrow ($\sim 40\%$), kein Effekt auf die Halbwertszeit	Additiver blutdrucksenkender Effekt.
Terazosin	\uparrow der AUC ($\sim 24\%$) und (25 %) von Terazosin	
Antiarrhythmika		
Flecainid	Minimaler Effekt auf Plasmaclearance von Flecainid ($< \sim 10\%$); kein Effekt auf die Plasmaclearance von Verapamil	Weitere Informationen (siehe unter Abschnitt 4.4 – Antiarrhythmika, Betarezeptorenblocker und Inhalationsanästhetika).
Chinidin	Clearance von oralem Chinidin \downarrow ($\sim 35\%$)	Hypotonie. Bei Patienten mit einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie kann ein Lungenödem auftreten.
Amiodaron	Erhöhung des Amiodaron-Plasmaspiegels	
Antiasthmatika		
Theophyllin	Orale und systemische Clearance \downarrow um $\sim 20\%$	Die Reduktion der Clearance war bei Rauchern weniger stark ausgeprägt ($\sim 11\%$).
Antikonvulsiva/Antiepileptika		
Carbamazepin	AUC von Carbamazepin \uparrow ($\sim 46\%$) bei Patienten mit refraktörischer partieller Epilepsie	Erhöhte Carbamazepinspiegel. Dies kann Carbamazepin-Nebenwirkungen wie Diplopie, Kopfschmerzen, Ataxie oder Schwindel/Benommenheit auslösen.
	Senkung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Phenytoin	Verapamil-Plasmakonzentrationen \downarrow	
Antidepressiva		
Imipramin	AUC von Imipramin \uparrow ($\sim 15\%$)	Keine Auswirkung auf die Spiegel des aktiven Metaboliten Desipramin.
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Antidiabetika		
Glibenclamid	c_{\max} ($\sim 28\%$) und AUC von Glibenclamid \uparrow ($\sim 26\%$)	
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Mittel gegen Gicht		
Colchicin	\uparrow von AUC ($\sim 2,0$ -fach) und c_{\max} ($\sim 1,3$ -fach) von Colchicin	Reduktion der Colchicin-Dosis. (Die gleichzeitige Einnahme von Colchicin mit Verapamilhydrochlorid wird nicht empfohlen.)
Antiinfektiva		
Clarithromycin	Möglicherweise \uparrow der Verapamil-Spiegel	
Erythromycin	Möglicherweise \uparrow der Verapamil-Spiegel	
Rifampicin	Bei oraler Gabe von Verapamil \downarrow der AUC ($\sim 97\%$), c_{\max} ($\sim 94\%$) und oralen Bioverfügbarkeit ($\sim 92\%$) von Verapamil	Blutdrucksenkender Effekt möglicherweise verringert.
	Keine Änderung der PK bei intravenöser Gabe von Verapamil	

Mögliche Interaktionen		
Begleitmedikation	Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation	Bemerkung
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	
Betablocker		
Metoprolol	Bei Patienten mit Angina Pectoris ↑ der AUC (~ 32,5 %) und c _{max} (~ 41 %) von Metoprolol	Siehe Abschnitt 4.4.
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
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 _{12 h} von Digoxin ↑ (~ 53 %), c _{ss} von Digoxin ↑ (~ 44 %) und AUC von Digoxin ↑ (~ 50 %)	Reduzieren der Digoxin-Dosis. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Mögliche Interaktionen		
Begleitmedikation	Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation	Bemerkung
H₂-Rezeptorantagonisten		
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	Mögliche ↑ der Atorvastatin-Spiegel, AUC von Verapamil ↑ (~ 43 %)	Weitere Informationen siehe unten.
Lovastatin	Mögliche ↑ der Lovastatin-Spiegel, AUC (~ 63 %) und c _{max} (~ 32 %) von Verapamil ↑	
Simvastatin	AUC (~ 2,6-fach) und c _{max} (~ 4,6-fach) von Simvastatin ↑	
Serotonin-Rezeptoragonisten		
Almotriptan	AUC (~ 20 %) und c _{max} (~ 24 %) von Almotriptan ↑	
	Erhöhung des Verapamilhydrochlorid-Plasmaspiegels	
Urikosurika		
Sulfinpyrazon	Orale Clearance von Verapamil ↑ (~ 3-fach), Bioverfügbarkeit ↓ (~ 60 %)	Blutdrucksenkende Wirkung möglicherweise reduziert.
	Keine Änderung der PK bei intravenöser Anwendung von Verapamil	
Antikoagulanzen		
Dabigatran	AUC (bis zu 70 %) und c _{max} (bis zu 90 %) von Dabigatran ↑	Das Risiko von Blutungen kann sich erhöhen. Bei gleichzeitiger Einnahme mit oral verabreichtem Verapamil sollte die Dosis von Dabigatran reduziert werden. (Siehe auch Dosierungsanleitung in den Informationstexten von Dabigatran)
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.

Mögliche Interaktionen		
Begleitmedikation	Mögliche Wirkung auf Verapamil oder die Begleitmedikation	Bemerkung
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 grapefruihaltige Speisen und Getränke gemieden werden.
Johanniskraut	↓ der AUC von R- (~ 78 %) bzw. S-Verapamil (~ 80 %) mit korrespondierender Senkung der c_{\max}	

Weitere Wechselwirkungen und zusätzliche Informationen

Antivirale Arzneimittel gegen HIV

Aufgrund des hemmenden Potenzials 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.

Muskelrelaxanzien

Sowohl klinische wie auch tierexperimentelle Daten zeigen, dass Verapamilhydrochlorid möglicherweise die Wirkungen von Muskelrelaxanzien verstärken kann (Curare-Typ sowie depolarisierende). Es kann daher erforderlich werden, die Verapamildosis und/oder die Dosis des Muskelrelaxans zu verringern, wenn beide zusammen verabreicht werden.

Acetylsalicylsäure

Verstärkte Blutungsneigung.

Ethanol (Alkohol)

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

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

Bei Patienten, die Verapamil einnehmen, sollte die Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (z. B. Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin) mit der geringsten möglichen Dosis begonnen und hochtitriert werden. Wird eine Behandlung mit Verapamil zu einer bestehenden Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (z. B. Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin) hinzugefügt, sollte an eine Reduktion der Statin-Dosis gedacht werden, wobei gegen die Serum-Cholesterin-Konzentration zurück zu titrieren ist.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und Simvastatin in höheren Dosen ist das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse erhöht. Die Simvastatindosis sollte entsprechend angepasst werden (siehe Produktinformation des Herstellers; siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Antihypertensiva, Diuretika, Vasodilatoren

Verstärkung des antihypertensiven Effekts mit dem Risiko eines übermäßigen Blutdruckabfalls.

Antiarrhythmika (z. B. Flecainid, Disopyramid), 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 Verapamilhydrochlorid nicht erfolgen (Ausnahme Intensivmedizin; siehe auch Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung 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 Verapamil das Risiko für diese Nebenwirkungen an, da beide Substanzklassen die Myokardkontraktilität und AV-Überleitung unterdrücken (siehe auch Abschnitt 4.8).

Dabigatran

Wenn Dabigatranetexilat (150 mg), ein P-gp-Substrat, zusammen mit einer oralen Gabe von Verapamil verabreicht wird, waren die c_{\max} - und AUC-Werte von Dabigatran erhöht. Die Größenordnung dieser Veränderung ändert sich jedoch abhängig vom Zeitpunkt der Einnahme und Darreichungsform von Verapamil. Die gleichzeitige Gabe von 240 mg Verapamil als Retardformulierung zusammen mit Dabigatranetexilat führte zu einer erhöhten Dabigatranexposition (Erhöhung des c_{\max} -Wertes um ca. 90 % und des AUC-Wertes um 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.

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 angewendet werden, wenn dies für das Wohlergehen der Mutter unbedingt notwendig ist. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Verapamilhydrochlorid in Einzelfällen Hyperprolaktinämie und Galaktorrhö verursachen kann.

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

Die Behandlung mit Veramex retard 240 mg bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit 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 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:

<i>Sehr häufig:</i>	($\geq 1/10$)
<i>Häufig:</i>	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
<i>Gelegentlich:</i>	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
<i>Selten:</i>	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
<i>Sehr selten:</i>	($< 1/10.000$)
<i>Nicht bekannt:</i>	(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

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Verminderung der Glukosetoleranz.

Nicht bekannt: Hyperkaliämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Nervosität.

Selten: Somnolenz.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel bzw. Benommenheitsgefühl, Kopfschmerzen, Neuropathie.

Selten: Parästhesien, Tremor.

Nicht bekannt: extrapyramidale Symptome (Parkinson-Syndrom, Chorea athetosa, dystone Syndrome), Paralyse (Tetraparese)¹, Krämpfe.

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie, Entstehung einer Herzinsuffizienz bzw. Verschlimmerung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, übermäßiger Blutdruckabfall und/oder orthostatische Regulationsstörungen.

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie.

Nicht bekannt: AV-Block I., II. oder III. Grades, Herzinsuffizienz, Sinusstillstand, Sinusbradykardie, Asystolie.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Flush, Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Bronchospasmus, Dyspnoe.

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths

Selten: Tinnitus.

Nicht bekannt: Vertigo.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Verstopfung, Übelkeit.

Gelegentlich: abdominale Schmerzen.

Selten: Erbrechen.

Nicht bekannt: abdominale Beschwerden, Ileus, Gingivahyperplasie (Gingivitis, Blutung).

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Erythem, Erythromelalgie.

Selten: Hyperhidrose.

Sehr selten: Photodermatitis.

Nicht bekannt: Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Alopezie, Pruritus, Purpura, makulopapulöse Exantheme, Urtikaria.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Nicht bekannt: Arthralgie, Myalgie, Muskelschwäche.

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Nicht bekannt: Niereninsuffizienz.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: erektile Dysfunktion, Gynäkomastie, Galaktorrhö.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: periphere Ödeme.

Gelegentlich: Müdigkeit.

Untersuchungen

Nicht bekannt: Prolaktinwerte im Blut erhöht.

¹Es 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 schwerwiegender 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 Verapamilhydrochlorid beobachtet: schwerer Blutdruckabfall, Herzinsuffizienz, bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen (z. B. junktionaler Rhythmus mit AV-Dissoziation und höhergradigem AV-Block), die zum Herz-Kreislauf-Schock und Herzstillstand führen können, Bewusstseinstörung bis zum Koma, Hyperglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Hypoxie, 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.

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 Calciumantagonisten) 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 Betasympathomimetika (Isoprenalin, Orciprenalin) behandelt, bei bedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen ist eine temporäre Schrittmachertherapie erforderlich. Eine Asystolie sollte mit den üblichen Methoden behandelt werden, einschließlich betaadrenerger Stimulation (Isoprenalin).

Als spezifisches Antidot gilt Calcium, z. B. 10–20 ml einer 10%igen Calciumgluconatlösung intravenös (2,25 bis 4,5 mmol), erforderlichenfalls wiederholt oder als Dauertropfinfusion (z. B. 5 mmol pro 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 Serumcalciumspiegel 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: Selektiver Calciumkanalblocker mit vorwiegender Herzwirkung, Phenylalkylaminderivat, ATC-Code: C08DA01.

Wirkmechanismus

Verapamilhydrochlorid gehört zu der Gruppe der Calciumkanalblocker. 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-Trakts. 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 Metaboliten wurden identifiziert, die meisten allerdings nur in Spuren. Der größte Teil der Metaboliten 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

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sind nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik verfügbar. Nach intravenöser Gabe betrug die mittlere Halbwertszeit 9,17 Stunden, die durchschnittliche Clearance betrug 30 l/h, während sie bei einem 70 kg schweren Erwachsenen 70 l/h beträgt. Die Plasmakonzentrationen im Steady State nach oraler Gabe scheinen bei Kindern niedriger zu sein als bei Erwachsenen.

Ältere Patienten

Bei Patienten mit Bluthochdruck kann das Alter die pharmakokinetischen Effekte möglicherweise beeinflussen. Die Eliminationshalbwertszeit kann bei älteren Patienten verlängert sein. Die blutdrucksenkende Wirkung von Verapamil ist altersunabhängig.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Einschränkung der Nierenfunktion hat keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Verapamil; dies wurde in Vergleichsstudien an Patienten mit Nierenversagen im Endstadium und Patienten mit gesunden Nieren gezeigt.

Durch Hämodialyse können Verapamil und Norverapamil nicht entfernt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Verapamil verlängert; der Grund ist die niedrigere Clearance der oral aufgenommenen Substanz und das erhöhte Verteilungsvolumen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Eine Langzeitstudie an der Ratte ergab keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Verapamilhydrochlorid.

Embryotoxizitätsstudien an Kaninchen und Ratten haben bis zu Tagesdosen von 15 mg/kg Körpergewicht bzw. 60 mg/kg Körpergewicht keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben. Bei der Ratte traten jedoch im maternal-toxischen Bereich Embryoletalität und Wachstumsretardierungen (geringeres Gewicht der Nachkommen) auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Ethylcellulose, mikrokristaline Cellulose, hydriertes Baumwollsaamenöl, Carbomer 934P, hochdisperses Siliciumdioxid, Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

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

Originalpackungen mit 20, 30, 50 bzw. 100 Retardtabletten.

Klinikpackung mit 400 (20 x 20) Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Mitvertrieb
Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 02 00 10*
Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

8. ZULASSUNGSNUMMER

7917.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. März 1986
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Juni 2003

10. STAND DER INFORMATION

November 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).