

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cordichin®

160 mg Chinidin plus 80 mg Verapamilhydrochlorid, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Chinidin, Verapamilhydrochlorid

1 Filmtablette enthält 160 mg Chinidin (entspricht ca. 250 mg Chinidinhydrogensulfat x 4 H₂O) und 80 mg Verapamilhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Rezidivprophylaxe bei Patienten mit persistierendem (chronischem) Vorhofflimmern nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion
- Rezidivprophylaxe bei Patienten mit symptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Cordichin ist individuell, dem Schweregrad der Erkrankung angepasst zu dosieren. Eine Tagesdosis von 3-mal 1 Filmtablette Cordichin, entsprechend 480 mg Chinidin + 240 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag, sollte als Dauertherapie nicht überschritten werden.

Rezidivprophylaxe bei Patienten mit persistierendem (chronischem) Vorhofflimmern nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion

Nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion wird folgende Dosierung empfohlen:

Am ersten Tag nach der Kardioversion werden 2-mal 1 Filmtablette, entsprechend 320 mg Chinidin und 160 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag, verabreicht.

Ab dem zweiten Tag nach der Kardioversion werden 3-mal täglich 1 Filmtablette, entsprechend 480 mg Chinidin und 240 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag, gegeben.

Rezidivprophylaxe bei Patienten mit symptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern

Die Initialdosierung beträgt

- am ersten Tag 1-mal 1 Filmtablette Cordichin, entsprechend 160 mg Chinidin und 80 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag und
- am zweiten und dritten Tag 2-mal 1 Filmtablette, entsprechend 320 mg Chinidin und 160 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag.

Als Erhaltungsdosis werden ab dem vierten Tag 3-mal 1 Filmtablette Cordichin, entsprechend 480 mg Chinidin und 240 mg Verapamilhydrochlorid pro Tag, gegeben.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die derzeit verfügbaren Informationen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Cordichin sollte bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nur mit Vorsicht angewendet werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten werden ungelutscht und unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) zu oder kurz nach den Mahlzeiten eingenommen.

Die Dauer der Anwendung wird vom behandelnden Arzt bestimmt.

Bei der Anwendung ist zu berücksichtigen, dass bisher für kein Antiarrhythmikum der Klasse I nachgewiesen werden konnte, dass eine Behandlung der Herzrhythmusstörungen eine Lebensverlängerung bewirkt.

4.3 Gegenanzeigen

Cordichin darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz mit einer reduzierten Auswurfraction von weniger als 35 % und/oder einem Verschlussdruck von mehr als 20 mmHg (sofern nicht Folge einer supraventrikulären Tachykardie, die auf Verapamil anspricht)
- Herz-Kreislauf-Schock
- infektiöser oder toxischer Myokarditis
- Herzklappenfehlern rheumatischer Genese
- bakterieller Endokarditis
- Aorten- oder Mitralklappenstenose
- operationsbedürftigen Vitien
- instabiler Angina pectoris
- Vorhoffthromben (frei flottierend bzw. nicht ausreichend organisiert)
- gehäuften ventrikulären Salven und/oder ventrikulären Tachykardien
- Sinusknotensyndrom, außer bei Patienten mit Herzschrittmacher
- ausgeprägten Reizleitungsstörungen (wie z. B. SA- bzw. AV-Block II. und III. Grades; außer bei Patienten mit Herzschrittmacher)
- Hypotonie (weniger als 90 mmHg systolisch)
- Bradykardie (Puls unter 50 Schläge pro Minute)
- 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

- idiopathischem oder iatrogenem QT-Syndrom
- angeborenem QT-Syndrom (Romano-Ward-Syndrom, Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom)
- innerhalb der ersten 3 Monate nach Myokardinfarkt
- verlängertem QT_c-Intervall im EKG (erhöhtes Risiko von Kammer-tachykardien vom Typ Torsade de pointes)
- gleichzeitiger Gabe anderer antiarrhythmischer Substanzen der Klassen I und/oder III
- gleichzeitiger Gabe von Ivabradin (siehe auch Abschnitt 4.5)
- Digitalisüberdosierung
- bestehender oder anamnestisch bekannter Thrombozytopenie
- Myasthenia gravis
- Hypokaliämie
- Hypomagnesiämie
- Zustand nach kardiochirurgischem Eingriff innerhalb der letzten 3 Monate

Die gleichzeitige intravenöse Applikation von Betarezeptorenblockern darf bei Patienten während der Behandlung mit Cordichin 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 Cordichin nur mit Vorsicht anzuwenden.

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

Der Wirkstoff Verapamilhydrochlorid beeinflusst den AV- und den Sinus-Knoten und verzögert die AV-Überleitung. Er ist mit Vorsicht anzuwenden, da ein AV-Block II. oder III. Grades (Kontraindikation) oder ein unifaszikulärer, bifaszikulärer oder trifaszikulärer Schenkelblock das Absetzen von Verapamilhydrochlorid und, falls erforderlich, das Einleiten einer geeigneten Therapie notwendig macht.

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

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

• Antiarrhythmika, Betablocker und Inhalationsanästhetika

Antiarrhythmika (z. B. Flecainid, Disopyramid), Betarezeptorenblocker (z. B. Metoprolol,

Propranolol) und Inhalationsanästhetika können bei gleichzeitiger Einnahme von Verapamilhydrochlorid gegenseitig die kardiovaskulären Wirkungen (höhergradige AV-Blockierung, höhergradige Senkung der Herzfrequenz, Auftreten einer Herzinsuffizienz, verstärkte Blutdrucksenkung) verstärken (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

• **Digoxin**

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

• **Herzinsuffizienz**

Herzinsuffizienz-Patienten mit einer Auswurf-fraktion größer als 35 % sollten vor Beginn der Behandlung mit Cordichin kompensiert und währenddessen adäquat therapiert werden. Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich.

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

Siehe Abschnitt 4.5.

• **Erkrankungen mit beeinträchtigter neuromuskulärer Transmission**

Cordichin 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.

• **Stark eingeschränkte Leberfunktion**

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist eine besonders sorgfältige Überwachung erforderlich.

• **Schwere Herzmuskelerkrankungen**

Bei schweren Herzmuskelerkrankungen, wie z. B. obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie, ist eine besonders sorgfältige Überwachung erforderlich.

• **Beschwerden des Gastrointestinaltraktes**

Bei obstruktiven Beschwerden des Gastrointestinaltraktes, insbesondere bei Ösophaguskonstriktionen mit bestehendem Risiko für ösophageale Komplikationen, ist eine besonders sorgfältige Überwachung erforderlich.

• **Kaliummangel**

Bei Patienten mit bekanntem Kaliummangel sollte dieser vor Behandlung mit Cordichin ausgeglichen werden. Während der Anwendung von Cordichin ist die Kaliumserumkonzentration im oberen Normbereich zu halten. Falls notwendig, sollte Magnesium substituiert werden.

Weitere Hinweise:

Nach Gabe der ersten Dosis Cordichin sollte der Patient besonders auf Anzeichen einer

Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden.

Es kann zu proarrhythmischen Wirkungen in Form von Veränderungen oder Verstärkungen der Herzrhythmusstörungen kommen, die zu starker Beeinträchtigung der Herz-tätigkeit mit der möglichen Folge des Herzstillstandes führen können. Diese proarrhythmischen Effekte äußern sich auch entweder als starke Verlangsamung der Herzschlagfolge (Bradykardie) bzw. als Erregungsleitungsstörung (z. B. sinuatrialer, atrioventrikulärer oder intraventrikulärer Block), QRS-Verbreiterung oder Verlängerung des QT-Intervalls oder in einer Beschleunigung der Herzschlagfolge (z. B. Neuauftreten von Kammertachykardien).

Unter Cordichin kommt es zu einer individuell unterschiedlich ausgeprägten Verlängerung der QT-Zeit; damit eng verbunden ist das Risiko der Auslösung von Torsade-de-pointes-Tachykardien und Kammerflimmern. Dieses Risiko scheint unter Cordichin geringer zu sein als unter einer Chinidin-Monotherapie, da unerwünschte Wirkungen des Chinidins ganz oder teilweise durch Verapamilhydrochlorid antagonisiert werden können.

Übermäßige QT_c-Verlängerungen können oft als Vorläufer einer proarrhythmischen Wirkung im Sinne einer Torsade-de-pointes-Tachykardie gewertet werden. Bereits eine Verlängerung von > 20 % sollte als Warnhinweis gelten. Ferner sollte darauf geachtet werden, wie sich die QT-Dauer nach längeren Diastolen (z. B. nach postextrasystolischen Pausen) verhält. Unter Cordichin-Therapie können die Pacing- und Sensing-schwellen von Herzschrittmachern verändert werden. Die Funktion des Herzschrittmachers sollte überprüft und, falls erforderlich, neu programmiert werden.

Bei einer Kombinationstherapie oder Abbruch der Begleitmedikation mit anderen Arzneimitteln, insbesondere wenn Wechselwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.5) bekannt sind, ist die Dosis von Chinidin entsprechend zu verändern und die Therapie durch EKG-Beobachtung zu kontrollieren.

Unter der Behandlung mit Cordichin sollte der Konsum von Grapefruit-Saft vermieden werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

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 Abschnitt 4.2).

• **Ältere Patienten**

Aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage wird die Therapie von Patienten älter als 75 Jahre mit Cordichin nicht empfohlen.

• **Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren**

Da keine dokumentierten Erfahrungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Cordichin vorliegen, darf Cordichin bei diesen Patientengruppen nicht angewendet werden.

Besondere Hinweise:

Zur Kontrolle der klinischen Wirksamkeit sowie zur frühzeitigen Erkennung proarrhythmischer Nebenwirkungen sind in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen (12-Kanal-EKG, Langzeit-EKG, ggf. Belastungs-EKG) durch einen Kardiologen bzw. kardiologisch erfahrenen Arzt durchzuführen.

Die Anwendung von Cordichin muss sofort abgebrochen werden, wenn eines der folgenden Ereignisse auftritt:

- symptomatische Hypotonie
- Bradykardie
- Torsade-de-pointes-Tachykardie
- ventrikuläre Tachykardie (Salve > 10 Schläge)
- QT_c > 0,550
- Anstieg des QT_c-Wertes um mehr als 30 % gegenüber dem Ausgangswert

Weiterhin ist besonders auf morphologische Veränderungen des ST-T-Komplexes und auf das Neuauftreten von U-Wellen bzw. eines T-Wellen-Alternans zu achten; ggf. ist die Medikation abzusetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auf den Anteil von **Chinidin** in Cordichin zurückzuführende Wechselwirkungen:

Wirkung von Chinidin auf andere Arzneimittel

Wirkungsverstärkung folgender Arzneimittel durch Chinidin über Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4):

- **Muskelrelaxanzien:** Tubocurarin (Gefahr einer neuromuskulären Blockierung durch Tubocurarin, die sich in Muskelschwäche und Apnoe äußert.)
- **Antikoagulanzen:** Cumarinderivate (z. B. Warfarin; Erhöhung der Blutungsneigung)
- **Calciumkanal-Blocker:** Nifedipin

Anstieg der Bioverfügbarkeit folgender Arzneimittel durch Chinidin über Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) mit der Folge erhöhter Plasmaspiegel:

- **Antiarrhythmika:** Flecainid, Mexiletin, Propafenon
- **Neuroleptika:** Haloperidol, Perphenazin, Thioridazin, Zuclopenthixol
- **Nicht trizyklische Antidepressiva:** Fluoxetin, Mianserin
- **Trizyklische Antidepressiva:** Amitriptylin, Desipramin, Clomipramin, Imipramin, Nortriptylin, Trimipramin
- **Beta-Rezeptorenblocker:** Metoprolol, Propranolol, Timolol (Die gleichzeitige

Gabe kann zu einer arteriellen Hypotension führen.)

- **Antitussiva:** Codein, Dextromethorphan (bei Codein: O-Demethylierung, d. h. Bildung von Morphin, vermindert)

Verminderung der tubulären Sekretion folgender Arzneimittel durch Chinidin:

- **Digoxin:** deutlicher Anstieg des Digoxin-Plasmaspiegels durch Senkung der renalen und extrarenalen Clearance (vorsorglich auf Symptome einer Digoxinüberdosierung achten und, falls notwendig, die Glykosiddosis reduzieren, eventuell nach Bestimmung des Digoxin-Plasmaspiegels)
- **Digitoxin:** Anstieg des Digitoxin-Plasmaspiegels, geringer als bei Digoxin (vorsorglich auf Symptome einer Digitoxinüberdosierung achten und, falls notwendig, die Glykosiddosis reduzieren, eventuell nach Bestimmung des Digitoxin-Plasmaspiegels)

Wirkung anderer Arzneimittel auf Chinidin

Erhöhung der Plasmaspiegel von Chinidin über Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) durch folgende Arzneimittel:

- **Antiarrhythmika:** Amiodaron
- **Makrolid-Antibiotika:** Erythromycin
- **Arzneimittel zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit:** Diltiazem, Verapamil (Verapamil reduziert signifikant die hepatische Clearance von Chinidin.)
- **Antimykotika:** Ketoconazol, Itraconazol (verminderte hepatische Elimination von Chinidin)

Wirkungsverstärkung von Chinidin über Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) durch folgende Arzneimittel:

- **Antihypertensiva:** Reserpin
- **Antazida:** Cimetidin, Magnesium-Antazida

Verkürzung der Wirkdauer von Chinidin bei gleichzeitiger Anwendung mit

- **Antibiotika:** Rifampicin
- **Antiepileptika:** Barbiturate (z. B. Phenobarbital), Phenytoin
- **Laxanzien**

Des Weiteren können folgende Arzneimittel über Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) den Plasmaspiegel und die Wirkstärke von Chinidin beeinflussen:

Inhibitoren von CYP3A4:
Antibiotika (Clarithromycin), **Antimykotika** (Fluconazol), **Protease-Hemmer** (z. B. Ritonavir)

Induktoren von CYP3A4:
trizyklische Antidepressiva (Carbamazepin)

Sonstige Wechselwirkungen:

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die die QT-Zeit verlängern können:

Die gleichzeitige Anwendung von Chinidin und folgenden Arzneimitteln kann zu einer bedeutenden Verlängerung des QT-Intervalls führen, so dass vermehrt proarrhythmische Effekte und ventrikuläre Tachykardien vom Typ Torsade-de-pointes auftreten können:

- **Antimykotika:** Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Miconazol
- **Antidepressiva:** Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin
- **Prokinetika:** Cisaprid
- **Vasodilatoren:** Vincamin
- **Makrolid-Antibiotika:** Josamycin, Erythromycin
- **Lipidsenker:** Probucol
- **Chemotherapeutika:** Pentamidin, Cotrimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazol)
- **Neuroleptika:** Haloperidol, Phenothiazine (besonders Thioridazin), Pimozid
- **Antihistaminika:** Astemizol, Terfenadin
- **Antiinfektiva:** Halofantrin, Mefloquinhydrochlorid
- **Antiarrhythmika:** Amiodaron
- **Narkotika:** z. B. Halothan

Magnesiumhaltige Antazida:

Die gleichzeitige Gabe von magnesiumhaltigen Antazida und Cordichin wird nicht empfohlen. Es kann zu einer signifikanten Erhöhung des pH-Wertes des Urins (pH > 7) kommen, die zu einer verminderten Exkretion von Chinidin und anschließender Erhöhung der Plasmakonzentration durch verstärkte Rückresorption über die Niere führt. In der Folge kann es zu einer Chinidin-Intoxikation mit ventrikulären Arrhythmien, Hypotension und einer Verschlimmerung der Herzinsuffizienz kommen.

Anticholinergika:

Eine additive Verstärkung der anticholinergen Wirkung erfolgt bei der gleichzeitigen Anwendung von Anticholinergika (z. B. Bornaiprin) und Cordichin, wodurch es zu Beschleunigung der Reizleitung über den AV-Knoten kommen kann.

Acetylsalicylsäure:

Da Chinidin ebenfalls die Thrombozytenaggregation hemmt, wird diese bei gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure und Cordichin additiv verstärkt. Dies führt zu einer Erhöhung der Blutungsgefahr.

Nifedipin:

Die gleichzeitige Gabe von Chinidin und Nifedipin kann eine Wirkungsverstärkung oder Wirkungsabschwächung von Chinidin bewirken.

Atenolol:

Die gleichzeitige Behandlung mit Atenolol kann zur orthostatischen Hypotension führen.

Auf den Anteil an **Verapamilhydrochlorid** in Cordichin zurückzuführende 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. Pa-

tienten sollten daher hinsichtlich Wechselwirkungen beobachtet werden.

Die Tabelle auf Seite 4 enthält einige mögliche pharmakokinetische Interaktionen.

Weitere auf **Verapamilhydrochlorid** zurückzuführende 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**

Chinidin und Verapamil sind beides P-Glycoprotein-Inhibitoren und von beiden Arzneistoffen wurde berichtet, dass sie C_{max} und die AUC von Dabigatran, welches ein Substrat von P-gp ist, erhöhen.

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

• **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

Tabelle 1

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 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	
Antiasthmata		
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	
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).
Antiinfektiva		
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 Keine Änderung der PK bei intravenöser Gabe von Verapamil	Blutdrucksenkender Effekt möglicherweise verringert.
Tellithromycin	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	
Itrakonazol	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 1 auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

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	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_{12h} von Digoxin ↑ (~ 53 %), c_{SS} von Digoxin ↑ (~ 44 %) und AUC von Digoxin ↑ (~ 50 %)	Reduzieren der Digoxin-Dosis (siehe Abschnitt 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		
Sulfinpyrazon	Orale Clearance von Verapamil ↑ (~ 3-fach), Bioverfügbarkeit ↓ (~ 60 %)	Blutdrucksenkende Wirkung möglicherweise reduziert.
	Keine Änderung der PK bei intravenöser Anwendung von Verapamil	
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 Cordichin sollten grapefruihaltige Speisen und Getränke gemieden werden. Zudem verzögert Grapefruit die Absorption von Chinidin und hemmt dessen Umwandlung in seinen Hauptmetaboliten 3-Hydroxychinidin. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist unbekannt.
Johanniskraut	↓ der AUC von R- (~ 78 %) bzw. S-Verapamil (~ 80 %) mit korrespondierender Senkung der c_{max}	

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 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 intra-

venöser 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

Die Wirkstoffe von Cordichin sind plazentagängig. Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Cordichin während der Schwangerschaft vor. Daten über eine begrenzte Anzahl von oral behandelten Schwangeren mit den Wirkstoffen Verapamilhydrochlorid und Chinidin lassen jedoch nicht auf teratogene Wirkungen von Cordichin schließen. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe auch Abschnitt 5.3).

Daher soll Cordichin 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

Cordichin darf während der Stillzeit nicht angewendet werden, da die Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen. Beim Wirkstoff Verapamilhydrochlorid beträgt die Milchkonzentration ca. 23 % der mütterlichen Plasmakonzentration. Begrenzte Humandaten nach oraler Einnahme haben gezeigt, dass der Säugling nur eine geringe Verapamilmenge 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 der Wirkstoff Verapamilhydrochlorid in Einzelfällen Hyperprolaktinämie und Galaktorrhoe verursachen kann.

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

Die Behandlung mit Cordichin bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol. Verapamil kann möglicherweise den Blutspiegel von Alkohol erhöhen und seine Elimination verlangsamen, wodurch die Alkohol-Effekte verstärkt werden können

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Cordichin können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten.

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

Chinidin

Unerwünschte Wirkungen, die bei **Chinidin** berichtet wurden, sind:

Siehe Tabelle 2

Tabelle 2

MedDRA-Systemorganklasse	sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems			Anzeichen einer Chininvergiftung (z. B. Tinnitus, Sehstörungen, Doppeltsehen, Nystagmus, Photophobie, Verschlechterung des Hörvermögens, Verwirrheitszustände, Muskelzittern, Kopfschmerzen und Schwindel) ¹ , Schädigung der Sehnerven		
Herzerkrankungen		Proarrhythmische Wirkungen in Form von Veränderungen oder Verstärkungen der Herzrhythmusstörungen ²	Hypotension ³ , Bradykardie ³		

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 2

MedDRA-Systemorganklasse	sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie	
Erkrankungen der Atemwege , des Brustraums und Mediastinums					Entzündliche Lungenerkrankungen (Bronchialasthma-ähnliche Störungen, Lungenfibrose)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall				
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Urtikaria, Pruritus	Purpura, Vaskulitis, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	
Skelettmuskulatur- , Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Muskelzittern, Lupus-erythematodes-ähnliches Syndrom	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Fieber	

¹ Diese Symptome treten nach hohen Dosen auf und bilden sich nach Dosisreduktion zurück.

² Beispielsweise ventrikuläre Tachykardien, meist vom Torsade-de-pointes-Typ oder Kammerflimmern

³ Können zu starker Beeinträchtigung der Herzfähigkeit mit der möglichen Folge des Herzstillstandes führen.

Tabelle 3

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
Herzkrankungen	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			

Fortsetzung Tabelle 3 auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 3

MedDRA-Systemorganklasse	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
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.

Verapamilhydrochlorid

Unerwünschte Wirkungen, die bei **Verapamilhydrochlorid** berichtet wurden, sind:

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 3 auf Seite 7

Hinweis:

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).

Fixe Kombination aus Chinidin und Verapamilhydrochlorid

Unerwünschte Wirkungen, die unter der fixen Kombination aus Chinidin und Verapamilhydrochlorid berichtet wurden, sind:

Siehe Tabelle 4 auf Seite 9

Hinweis

Bei Patienten mit Herzschrittmacher kann eine Erhöhung der Pacing- und Sensing-

schwelle unter Cordichin nicht ausgeschlossen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

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

Folgende **Symptome** werden bei einer Vergiftung mit Cordichin beobachtet:

- **Zentrales Nervensystem: Sehstörungen, Amaurose, Mydriasis, Tinnitus, Ertaubung (obere Frequenzen), Schwäche, Schwindel, Kopfschmerzen in verschiedenen Schweregraden, Erregungszustand bis Bewusstlosigkeit, teils mit Kloni, teils mit raschem Temperaturabfall und Reflexlosigkeit,**

Atembeschwerden (bis hin zu zentraler Atemlähmung)

- **Herz-Kreislauf-System:** paroxysmale ventrikuläre Tachykardie, Verlängerung des QRS-Komplexes oder intraventrikulärer Block, Kammerflimmern, Extrasystolen, myokardiale Insuffizienz, schwerer Blutdruckabfall, Schocksymptomatik, kardiogener Schock mit Lungenödem, Asystolie, Sinusbradykardie (mit verlängerter QT-Dauer und abgeflachten bis negativen T-Wellen), Sinusstillstand, SA-Block, AV-Block
- Zunahme bei Refraktärzeiten in allen Teilen des **Reizleitungssystems**. Die Verlängerung der relativen QT-Zeit, die QRS-Verbreiterung und die QT-Anomalien sind als prämonitorische Zeichen aufzufassen
- **Verdauungstrakt: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö in verschiedenen Schweregraden**
- **Stoffwechsel: Hyperglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Hypoxie**

Über Todesfälle bei Intoxikation mit der Monosubstanz Verapamilhydrochlorid wurde gelegentlich berichtet; über einen tödlichen Ausgang bei Intoxikation mit der Monosubstanz Chinidin wurde nach Einnahme von 4–8 g berichtet.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Allgemeinmaßnahmen:

Beim ersten Anzeichen einer Intoxikation ist die Therapie mit Cordichin sofort abzubrechen. Die Therapiemaßnahmen richten sich nach Zeitpunkt, Art und Schwere der Vergiftungssymptomatik.

Tabelle 4

MedDRA-Systemorganklasse	gelegentlich	selten	sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Anzeichen einer Chininvergiftung (z. B. Tinnitus, Sehstörungen, Doppelsehen, Nystagmus, Photophobie, Verschlechterung des Hörvermögens, Verwirrheitszustände, Muskelzittern, Kopfschmerzen und Schwindel)		
Herzerkrankungen	Proarrhythmische Wirkungen in Form von Veränderungen oder Verstärkungen der Herzrhythmusstörungen ¹ , Hypotension ² , Bradykardie ² , Palpitationen		
Erkrankungen der Atemwege , des Brustraums und Mediastinums		Entzündliche Lungenerkrankungen (Bronchialasthma-ähnliche Störungen, Lungenfibrose)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall		
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis (wahrscheinlich allergisch bedingt mit reversibler Erhöhung der leberspezifischen Enzyme)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Pruritus		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose	Purpura, Vaskulitis, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	
Skelettmuskulatur- , Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Muskelzittern, Lupus-erythematoses-ähnliches Syndrom	
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege		Nierenfunktionsstörungen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber	

¹ Beispielsweise ventrikuläre Tachykardien, Torsade-de-pointes-Tachykardie oder Kammerflimmern.

² Können zu starker Beeinträchtigung der Herzfähigkeit mit der möglichen Folge des Herzstillstandes führen.

Im Gegensatz zu Verapamilhydrochlorid ist kein spezifisches Antidot zu Chinidin bekannt.

Intoxikationserscheinungen mit Cordichin sind symptomatisch zu behandeln, z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen (Kaliumzufuhr, Magnesiumzufuhr), Plasmapherese, spezifische Maßnahmen.

Zur Resorptionsverzögerung von bereits aufgenommenem Cordichin kann *Carbo medicinalis* gegeben werden. Das Auslösen einer Emesis wird nicht empfohlen, da bei Intoxikation signifikante Arrhythmien, Krampfanfälle und Koma auftreten können.

Zur Elimination von Cordichin aus dem Körper: Magenspülung, Darmspülung mit einer polyethylenglykolphaltigen Elektrolytlösung (nur bei beschwerdefreien und risikoarmen Patienten). Zur Beschleunigung der Ausscheidung: reichlich Flüssigkeit i. v., eventuell forcierte Diurese.

Die Überwachung von EKG, EEG, Elektrolyten im Serum und Plasmakonzentrationen von Chinidin ist angezeigt.

Spezifische Maßnahmen:

Temporäre Schrittmacherstimulation, Beseitigung von kardiodepressorischen Effekten, Hypotonie und Bradykardie. Als spezifisches Antidot für Verapamilhydrochlorid gilt Calcium (10 bis 20 ml einer 10 %igen Calciumgluconatlösung i. v. [2,25 bis 4,5 mmol], erforderlichenfalls wiederholt oder als Dauertropfinfusion [z. B. 5 mmol/Stunde]).

• **Bei Blutdruckabfall als Folge von arterieller Vasodilatation oder kardiogenem Schock:**

Fachgerechte Lagerung, isotonische Flüssigkeitszufuhr in der Frühphase, gegebenenfalls zusätzlich Dopamin i. v. (bis 25 µg je kg Körpergewicht), Dobutamin (bis 15 µg je kg Körpergewicht je Minute), Epinephrin bzw. Norepinephrin

• **Bei Zeichen weiterbestehender myokardialer Insuffizienz:**

Dopamin, Dobutamin, Calcium i. v., Herzglykoside ggf. unter Kontrolle der Glykosidspiegel

Die Dosierung dieser Medikamente orientiert sich allein an der erzielten Wirkung.

Der Serum-Calciumspiegel sollte hochnormal bis leicht erhöht gehalten werden.

• **Bei AV-Block II. und III. Grades, Bradykardie, Asystolie:**

Sympathomimetika (z. B. Orciprenalin), Atropin, ggf. Schrittmachertherapie

• **Bei neu aufgetretenen ventrikulären Arrhythmien:**

ggf. Lidocain, bei schweren kardiotoxischen Nebenwirkungen als Folge einer leitungsverzögernden Wirkung (Kammertachykardien mit breiten, trägen QRS-Komplexen) ggfs. Natriumlactat i. v.

• **Bei polymorphen Kammertachykardien vom Typ Torsade-de-pointes:**

MgSO₄ i. v., ferner Ausgleich von Kalium und temporäre Stimulation

• **Bei Krampfanfällen:**

Phenobarbital, Diazepam, Lorazepam, Midazolam

• **Bei Amblyopie:**

gefäßerweiternde Mittel und Vitamine (A, B₁)

Bei Eintritt zentralnervöser Erscheinungen ist frühzeitig zu intubieren und eine Beatmung bereitzustellen.

• **Bei Herz-Kreislauf-Stillstand:**

Übliche intensivmedizinische Wiederbelebensmaßnahmen, wie extrathorakale Herzmassage, Beatmung, Schrittmachtherapie bzw. Defibrillation, nach Differenzierung von Asystolie und Kammerflimmern mittels EKG.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinidin, Kombinationen

ATC-Code: C01BA51 (Chinidin, Kombinationen, exkl. Psycholeptika)

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Cordichin ist eine fixe Kombination aus Chinidin (Antiarrhythmikum der Klasse Ia) und Verapamilhydrochlorid (Antiarrhythmikum der Klasse IV).

Die Kombination hemmt die transmembranären Ionenströme von Natrium und Calcium in unterschiedlicher, jedoch sich ergänzender Weise.

Verapamilhydrochlorid:

Verapamilhydrochlorid gehört zu der Gruppe der Calciumantagonisten. Diese Substanzen haben eine hemmende Wirkung auf den Calciumeinstrom durch Muskelzellmembranen.

Verapamilhydrochlorid hat als Calciumantagonist einen deutlichen Effekt auf das Myokard. Hier hemmt es vorwiegend den Calciumeinstrom im Verlauf des Aktionspotenzials, der physiologisch für die Erregungsbildung im Sinusknoten und die Erregungsleitung im AV-Knoten, pathophysiologisch u. a. in geschädigten Purkinje-Fasern maßgeblich ist. Die Erregungsleitung in diesen speziellen Strukturen wird verzögert, und die ausgeprägte Neigung zur Ausbildung von kreisenden Erregungen (Reentry-Mechanismus) bzw. zur Ausbildung von Tachykardien unterbunden. Im Bereich des Arbeitsmyokards kann es zu einem negativ inotropen Effekt kommen.

Der calciumantagonistische Effekt von Verapamilhydrochlorid kommt jedoch nicht nur in seiner antiarrhythmischen Wirkung zum Ausdruck, sondern Verapamilhydrochlorid schützt darüber hinaus die Myokardzelle vor einer Calciumüberladung und ist imstande, die Verarmung des Myokards an energiereichen Phosphaten zu verhindern.

Verapamilhydrochlorid wirkt als Calciumantagonist auch 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.

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.

Chinidin:

Chinidin bewirkt eine Hemmung des schnellen initialen Natriumeinstroms. Dieser Effekt führt zu einer Verminderung der Anstiegsteilheit und Verlängerung des Aktionspotenzials. Es resultiert eine Abnahme der Erregungsleitungsgeschwindigkeit, eine Verlängerung der effektiven Refraktärperiode. Die Automatie von Schrittmacherzellen wird vermindert. Die Erregbarkeit der Herzmuskelzelle nimmt ab, was auf eine Abflachung der diastolischen Depolarisation zurückzuführen ist.

Gleichzeitig findet eine Blockade von transmembranären Kaliumkanälen statt, dies führt wiederum zu einer verlangsamten Repolarisation. Der Natriumkanaleffekt wird deutlich vermindert, sobald die extrazelluläre Kaliumkonzentration abnimmt, wogegen der Kaliumkanaleffekt dadurch stark zunimmt.

Darüber hinaus hat Chinidin vor allem in niedrigeren Plasmakonzentrationen einen vagushemmenden Effekt und kann dadurch, im Gegensatz zu Digitalis, die Herzfrequenz steigern und die Erregungsleitung beschleunigen (sog. paradoxe Chinidinwirkung).

Chinidin hemmt außerdem die cholinerge Wirkung einer Drucksteigerung im Karotissinus und kann dadurch eine vagal ausgelöste Asystolie bei Patienten mit überempfindlichem Karotissinus verhüten.

Chinidin verlängert die PQ-, QRS- und QT-Strecke (siehe auch Abschnitt 4.4).

Chinidin hat einen negativ inotropen Effekt, der jedoch bei therapeutischen Konzentrationen und einer physiologischen Kontraktilität des Myokards keine Rolle spielt. Ist die myokardiale Funktion jedoch beeinträchtigt, kann es zu Fällen von Herzinsuffizienz kommen.

Chinidin hat eine gewisse vasodilatatorische Wirkung, so dass der periphere Gefäßwiderstand unter Chinidintherapie abnehmen kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verapamilhydrochlorid:

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 Einzeldosis 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.

Chinidin:

Chinidin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert.

• Resorption

Die Resorption findet hauptsächlich im alkalischen Milieu (bis zum Kolon, jedoch kaum mehr im Rektum) statt. Auch die Magenschleimhaut vermag Chinidin – wenn auch langsamer – zu resorbieren. Die Aziditätsverhältnisse des Magens sind für die Chinidinresorption ohne Bedeutung.

• Verteilung

Die maximale Konzentration wird im Plasma nach 1 bis 3 Stunden erreicht. Für die therapeutisch wirksame Plasmakonzentration wird ein Bereich von 1 bis 6 µg/ml angenommen. Bei Plasmaspiegeln über 7 µg/ml ist mit dem Auftreten toxischer Nebenwirkungen zu rechnen.

Chinidin wird zu 70 bis 90 % an Plasmaproteine, überwiegend an Albumin und saures Glykoprotein, gebunden. Durch Leberinsuffizienz wird die Plasmabindung vermindert, nicht jedoch durch eine eingeschränkte Nierenfunktion.

• Biotransformation

Chinidin wird durch Cytochrom-P450 3A4 (CYP3A4) zu 80 bis 90 % in der Leber metabolisiert. Dabei entstehen verschiedene (aktive und inaktive) Metaboliten, von denen das 3-Hydroxychinidin noch etwa 20 % der antiarrhythmischen Aktivität von Chinidin besitzt.

Darüber hinaus ist Chinidin ein sehr effektiver Hemmer der CYP2D6-Isoform des Cytochrom-P450.

• Elimination

Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit für Chinidin beträgt ca. 6 bis 8 Stunden. Steady-State-Bedingungen liegen nach etwa 4 bis 5 Tagen vor.

Etwa 90 % einer verabreichten Chinidindosis werden renal ausgeschieden, 20 % davon in unveränderter Form. Die Elimination über die Nieren ist pH-abhängig. Sie ist bei saurem Urin-pH beschleunigt und bei alkalischem Urin-pH verlangsamt.

- Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei 70 bis 80 %, weist aber infolge eines hepatischen First-pass-Metabolismus eine erhebliche Variabilität auf. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Chinidin nicht.

- **Besondere Patientengruppen**

Pädiatrie

Da keine dokumentierten Erfahrungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Cordichin vorliegen, darf Cordichin bei diesen Patientengruppen nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (> 60 Jahre) kommt es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit durch Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und verminderter renaler Clearance.

Eingeschränkte Organfunktionen

Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sowie bei kardialer Insuffizienz kann die Pharmakokinetik von Chinidin erheblich verzögert sein.

Cordichin

Für die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit der beiden Substanzen in der Kombination ergibt sich Folgendes:

- Die Bioverfügbarkeit von Chinidin nimmt um 40 bis 50 % zu, wobei die maximalen Steady-State-Plasmakonzentrationen unter 3-mal täglicher Gabe von einer Tablette Cordichin nach 4 bis 5 Tagen bei 1 bis 2 µg/ml im unteren therapeutischen Bereich liegen
- Die Bioverfügbarkeit von Verapamil nimmt um 25 bis 30 % ab
- Eine Verminderung der Plasmaproteinbindung von Verapamil um 1,8 % wurde in Gegenwart von Chinidin beobachtet
- Die Eliminationshalbwertszeit beider Substanzen bleibt unter der kombinierten Anwendung unverändert, folglich liegen Steady-State-Bedingungen für beide Substanzen unverändert nach 4 bis 5 Tagen vor

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Cordichin

Die tägliche orale Verabreichung von 45 mg der Kombination pro kg Körpergewicht bei einem Mengenverhältnis von Verapamil zu Chinidin von 1:2 über einen Verabreichungszeitraum von 14 Wochen bleibt an der Ratte ohne toxische Wirkung.

90 mg der Kombination pro kg Körpergewicht, über den gleichen Zeitraum verabreicht, führen bei einzelnen Tieren zum Absterben einzelner Leberzellen als Ausdruck eines verstärkten Metabolismus. Bei einer Wirkstoffbelastung von 180 mg pro kg Körpergewicht ist die alkalische Phosphatase reversibel erhöht. Die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase ist ebenfalls erhöht. Auch bei dieser Dosierung sterben einzelne Leberzellen ab. Die nichttoxische Dosis liegt bei der Ratte nach 14-wöchiger Behand-

lung zwischen 45 und 90 mg der Kombination pro kg Körpergewicht.

Am Beagle-Hund führt eine 12-wöchige orale Applikation einer täglichen Dosis von 18 mg, 36 mg und 72 mg der Kombination pro kg Körpergewicht zur Bradykardie. QT-Verlängerungen zeigen sich bei einem Drittel der Tiere nur bei der höchsten Dosierung.

Die mittlere und höchste Dosierung bewirken einen Leukozytenabfall und das Absterben einzelner Hepatozyten (infolge eines verstärkten Metabolismus in den Leberzellen).

Unter der höchsten Dosierung finden sich kleine nekrotische Herde in der Leber sowie SGPT-Anstieg und leichte Diarrhö, leichter Vomitus, Salivation, Anorexie, Körpergewichtsabnahme, hypochrome mikrozytäre Anämie und fokale staubförmige Fetteinlagerung im Myokard.

Die nichttoxische Dosis liegt beim Beagle-Hund nach 12-wöchiger Behandlung zwischen 18 mg und 36 mg der Kombination pro kg Körpergewicht der untersuchten Tiere.

Die bei Ratten und Beagle-Hunden im 14- bzw. 12-Wochen-Toxizitätsversuch gefundenen nichttoxischen Dosen liegen damit 4,5- bis 9-mal bzw. 1,8- bis 3,6-mal höher als die therapeutisch angewandten Dosen beim Menschen.

Chinidin

Nach oraler Behandlung von trächtigen Ratten mit Chinidin in Dosen von 50, 100 oder 200 mg/kg Körpergewicht (mittels Schlundsondierung) während der Organogenese (Trächtigkeitstage 6 bis 15) wurde bei 100 und 200 mg/kg KG bei den Muttertieren eine dosisabhängige zunehmende Toxizität beobachtet (klinische Symptomatik und reduzierte Körpergewichtsentwicklung). Die Nachkommen der 200 mg/kg KG-Gruppe zeigten eine leichte aber signifikante Reduktion der Wurf- und Foetengewichte und eine leichte Zunahme an viszeralen und skelettalen Anomalien. Die Nachkommen der 50- und 100-mg/kg-KG-Gruppen zeigten keine toxischen Effekte.

In einer 2-Generationsstudie mit Ratten zeigten die Nachkommen der mit 0,25 mg/ml Chinidin behandelten Muttertiere (Dauer der Behandlung ab 2 Wochen vor der Verpaarung bis zur Entwöhnung der Nachkommen) in 2 Fällen Anomalien (Syndactylie, Anophthalmie).

Außerdem waren die Körpergewichte im Vergleich zur Kontrolle reduziert sowie die Entwicklung der Nachkommen verzögert. Da nur eine Dosierung geprüft wurde und nur 5 Muttertiere pro Gruppe, kann die toxikologische Relevanz des Effekts nicht abschließend bewertet werden.

In Studien mit Kaninchen traten nach Behandlung der Muttertiere mit Chinidindosen von 100 bzw. 130 mg/kg KG (Trächtigkeitstage 10 bis 28 bzw. 4 bis 8) embryotoxische Effekte auf (Absterben im Uterus, Missbildungen wie Anenzephalie und Mikrozephalie). Da die Dokumentation der Studien limitiert ist, kann die toxikologische

Relevanz der Effekte nicht abschließend bewertet werden.

Basierend auf den vorliegenden Daten zur Reproduktionstoxizität von Chinidin erscheint das Risiko für eine Schädigung der Nachkommenschaft beim Menschen nach Einnahme der klinisch vorgeschriebenen Dosen gering. Trotzdem sollte Cordichin aufgrund der limitierten Aussagekraft der vorhandenen Studien zu Chinidin und des möglichen Übergangs von Chinidin in die Muttermilch während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Verapamilhydrochlorid

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Eisenoxide und -hydroxide
- Gelatine
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Hypromellose
- Macrogol 400
- Macrogol 6000
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
- Maisstärke
- Mikrokristalline Cellulose
- Talkum
- Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 20 Filmtabletten
 Originalpackung mit 50 Filmtabletten
 Originalpackung mit 100 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

Mylan Healthcare GmbH
 Freundallee 9A
 30173 Hannover

Telefon: 0511/6750-2400
 Telefax: 0511/6750-3120
 E-Mail: mylan.healthcare@mylan.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6899963.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
 14. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

03.2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt